JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN VON

H. WIELAND

BAND 554.

MIT 34 FIGUREN IM TEXT UND 1 TAFEL

1 9 4 3

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1943

Printed in Germany

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Inhalt des 554. Bandes.

Seite

Heinrich Wieland und Willi Benend, Einige Beobachtungen über die Hydrierung von Sterinen 1

Karl Kindler und Dschi-yin Kwok, Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen. VII. Die Bedeutung von Molekülverbindungen bei katalytischen Hydrierungen. III. Über die Hydrierung von Mandelsäuren und Mandelsäureestern . 9

Walther Borsche, Helmut Hahn und Mechtild Wagner-Roemmich, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XIV. Ringschlußversuche mit 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure 15

Walther Borsche, Paul Hofmann und Heinrich Kühn, Synthesen in der Naphtalingruppe III; Synthesen von 2-Benzyl-naphtalinen 23

Feodor Lynen, Zum biologischen Abbau der Essigsäure. II. Die Wirkung von Malonsäure auf den Abbau der Essigsäure durch Hefe. Mit 15 Figuren im Text 40

Rudolf Hüttel und Gerhard Sprengling, Über Ichthyopterin, einen blaufluorescierenden Stoff aus Fischhaut. Mit 2 Figuren im Text 69

Bernhard Witkop, Zur Konstitution des Yohimbins und seiner Abbauprodukte. Mit 3 Figuren im Text 83

Franziska Pruckner und Bernhard Witkop, Die Konstitution einiger Derivate der Harmanreihe im Lichte ihrer UV-Spektren. Mit 10 Figuren im Text 127

Walter Siedel, Neuartige Darstellung von α-Oxypyrrolen, Beispiel einer intramolekular gekoppelten Reaktion 144

Walter Siedel und Fritz Winkler, Oxydation von Pyrrolderivaten mit Bleitetraacetat. Neuartige Porphyrinsynthesen. Mit 1 Tafel 162

Walter Siedel und Fritz Winkler, Über Di-opsopyrro-chinon 201

Georg Wittig und Bernhard Fartmann, Valenztautomerie oder Mesomerie bei ω, ω'-Tetraphenyl-polyenen? Mit 3 Figuren im Text 213

Heinrich Wieland und Christian Rosenthal, Weitere Versuche über den biologischen Abbau der Essigsäure. Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge LIII. Mit 1 Figur im Text 241

B. Helferich und Marie Hase, Über alkali-empfindliche Glycoside. Glucoside von Nitroalkoholen 261

Walther Borsche und Walter Ried, Chinolinsynthesen mit 2-Amino-benzal-4-toluidinen 269

Alphabetisches Autorenregister.

Benend, Willi, s. Heinrich Wieland.
Borsche, Walther, Helmut Hahn u. Mechtild Wagner-Roemmich 15.
Borsche, Walther, Paul Hofmann u. Heinrich Kühn 23.
Borsche, Walther, u. Walter Ried 269.
Dschi-yin Kwok, siehe Karl Kindler.
Fartmann, Bernhard, siehe Georg Wittig 213.
Hahn, Helmut, siehe Walther Borsche.
Hase, Marie, s. B. Helferich.
Helferich, B. und Marie Hase 261.
Hofmann, Paul, s. Walther Borsche.
Hüttel, Rudolf, und Gerhard Sprengling 69.
Kindler, Karl, und Dschi-yin Kwok 9.
Kühn, Heinrich, s. Walther Borsche.
Lynen, Feodor 40.
Pruckner, Franziska, und Bernhard Witkop 127.
Ried, Walter, siehe Walther Borsche.
Rosenthal, Christian, siehe Heinrich Wieland.
Siedel, Walter 144.
Siedel, Walter, und Fritz Winkler 162, 201.
Sprengling, Gerhard, siehe Rudolf Hüttel.
Wagner-Roemmich, Mechtild, s. Walther Borsche.
Wieland, Heinrich, u. Willi Benend 1.
Wieland, Heinrich, und Christian Rosenthal 241.
Winkler, Fritz, siehe Walter Siedel.
Witkop, Bernhard 83.
Witkop, Bernhard, s. Franziska Pruckner.
Wittig, Georg, und Bernhard Fartmann 213.

1085 1740

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

UNIVERSITY OF CALIFORNIA SEP 29 1943 LIBRARY

Herausgegeben

von

H. WIELAND

BAND 554, HEFT 1

Mit 17 Figuren im Text

Ausgegeben am 22. März 1943

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Inhalt.

Seite

Heinrich Wieland und Willi Benend, Einige Beobachtungen über die Hydrierung von Sterinen 1

Karl Kindler und Dschi-yin Kwok, Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen. VII. Die Bedeutung von Molekülverbindungen bei katalytischen Hydrierungen. III. Über die Hydrierung von Mandelsäuren und Mandelsäureestern 9

Walther Borsche, Helmut Hahn und Mechtild Wagner-Roemmich, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XIV. Ringschlußversuche mit 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure 15

Walther Borsche, Paul Hofmann und Heinrich Kühn, Synthesen in der Naphtalingruppe III; Synthesen von 2-Benzyl-naphtalinen . 23

Feodor Lynen, Zum biologischen Abbau der Essigsäure. II. Die Wirkung von Malonsäure auf den Abbau der Essigsäure durch Hefe. Mit 15 Figuren im Text. 40

Rudolf Hüttel und Gerhard Sprengling, Über Ichthyopterin, einen blaufluorescierenden Stoff aus Fischhaut. Mit 2 Figuren im Text. . 69

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung.

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die **Korrekturen rasch zu erledigen.** Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. **Methyl-naphtyl-keton,** nicht „Methylnaphtylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Die Wiedergabe der **Analysen** ist von Band 430 an in der Schreibweise festgelegt. Wenn für dieselbe Substanz mehrere Analysen gleicher Art gebracht werden, empfiehlt sich die Anordnung gemäß folgendem Beispiel: 0,1270, 0,1404, 0,1176 g Subst.: 0,2854, 0,3062, 0,2459 g Co_2, 0,0903, 0,1244, 0,0990 g H_2O.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion.

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, München, Sophienstr. 9.

30 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert, eine größere Zahl unter Berechnung.

Abonnementspreis je Gruppe von 4 Bänden (z. B. 553—556 usw.) Inland und Ausland RM. 40.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 30.— bei Zahlung in Devisen, freier Reichsmark oder auf Verrechnungskonto. Einzelne Bände (soweit noch lieferbar) RM. 11.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 8.25; Einzelhefte RM. 4.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 3.—.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

554. Band

Einige Beobachtungen über die Hydrierung von Sterinen*);

von *Heinrich Wieland* und *Willi Benend.*

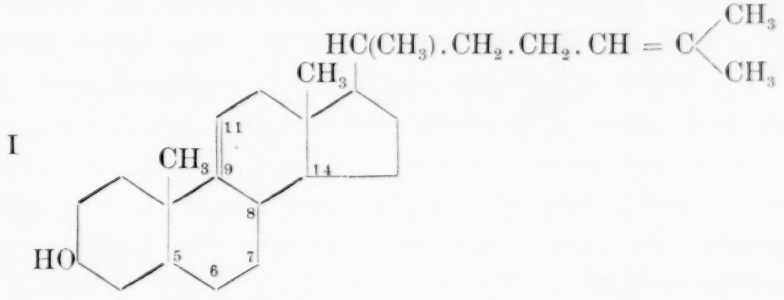
[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 26. November 1942.)

Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen, die hauptsächlich von Windaus und seinen Mitarbeitern gemacht worden sind, verläuft die katalytische Hydrierung mehrfach ungesättigter Sterine derart, daß die Absättigung reaktionsfähiger Doppelbindungen von der Verschiebung einer außerdem vorhandenen „trägen" Doppelbindung begleitet ist. Diese verlagert sich dabei unter Beibehaltung des gegen katalytisch erregten Wasserstoff passiven Charakters, aus Δ 7,8, 8,9 und 9,11 nach Δ 8,14.

Beim *Zymosterin* (I), das die träge Doppelbindung in 9,11 enthält, haben wir nun festgestellt, daß bei der kata-

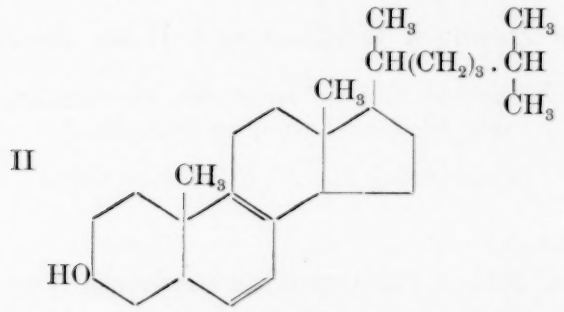
I



*) XII. Mitteilung über die Nebensterine der Hefe. XI. Mittlg. B. **75**, 1708 (1942).

lytischen Hydrierung mit Platin in *Eisessig* das angeführte Prinzip aufrecht erhalten wird; es entsteht *α-Cholestenol* (⊿ 8,14). Hydriert man aber in *neutralem Medium,* in Essigester oder Äther, so passiert nichts anderes, als daß die Doppelbindung in der Seitenkette sich mit Wasserstoff absättigt; die Doppelbindung im Ringsystem bleibt an der ursprünglichen Stelle (⊿ 9,11).

Genau so wie Zymosterin verhält sich *Iso-dehydrocholesterin* (II), von dem uns Herr Windaus ein Präparat freundlichst überlassen hat. Während die katalytische



Hydrierung mit *Platin in Eisessig* auch hier wieder zu *α*-Cholestenol (⊿ 8,14) führt, verläuft die Hydrierung *in Essigester* als Lösungsmittel glatt unter Bildung von *δ*-Cholestenol (⊿ 8,9). Schon früher hatte F. Rath gefunden, daß 7-Dehydrocholesterin (⊿ 5,6 und 7,8) bei der gleichen Behandlung zu *γ*-Cholestenol (⊿ 7,8) hydriert wird. Verwendet man *Palladiummohr* als Katalysator, so wird auch bei der Hydrierung in Essigester *α*-Cholestenol erhalten.

In der Gruppe des *Ergosterins* trifft man ganz analoge Verhältnisse an. Schüttelt man Ergosterin *in Eisessig* mit Platin unter Wasserstoff, so entsteht, wie schon lange bekannt ist, unter Aufnahme von 2 Mol H_2 *α*-Ergostenol (⊿ 8,14). Wenn man aber Essigester oder Äther als Lösungsmittel verwendet und nach Aufnahme von 1 Mol H_2 die Reaktion beendet, erhält man in vorzüglicher Ausbeute ein Dihydroergosterin, in dem ⊿ 5,6 abgesättigt, die beiden anderen Doppelbindungen (⊿ 7,8 und ⊿ 22,23) noch erhalten sind. Wartet man unter den gleichen Bedingungen wie soeben die Aufnahme von 2 Mol H_2 ab, so kann man gut 50 Proc.

des eingesetzten Ergosterins als γ-Ergostenol (Δ 7,8) gewinnen. Es bleibt also auch hier zu einem guten Teil die nicht hydrierbare Doppelbindung an ihrem ursprünglichen Ort

Im vorigen Jahr konnten H. Wieland und G. Coutelle[1]) feststellen, daß *Fungisterin*, das charakteristische Sterin des Mutterkorns, mit γ-Ergostenol identisch ist. Die vorher nicht geglückte völlige Abtrennung des Ergosterins, von dem das Fungisterin begleitet ist, glaubten wir dadurch erreicht zu haben, daß wir das Gemisch der beiden Sterine einer energischen katalytischen Hydrierung mit Platin in Essigester oder Äther unterwarfen, in der Meinung, daß dabei Ergosterin ausschließlich in das leicht lösliche und dadurch von dem nicht hydrierbaren und schwer löslichen Fungisterin abtrennbare α-Ergostenol (Δ 8,14) übergeführt werde. Durch die neuerdings gewonnene Erkenntnis, daß unter den angewandten Bedingungen aus Ergosterin in ansehnlicher Menge γ-Ergostenol (also Fungisterin) entsteht, hat der Wert unseres Trennungsverfahrens eine sichtliche Minderung erfahren.

Die Konstitution des Fungisterins wird davon nicht berührt, da wir zu seiner Identifizierung mit γ-Ergostenol auch vorgereinigte Präparate benützt haben, die nur noch wenige Procente an Ergosterin enthielten. Immerhin wird man zur Isolierung des *nativen* Fungisterins aus Mutterkorn andere Methoden anwenden müssen, wie etwa die der photochemischen Zersetzung des Ergosterins nach Windaus.

Wir glauben, daß sich mit den Beobachtungen, die wir bei der Hydrierung mehrfach ungesättigter Sterine gemacht haben, auch eine Unstimmigkeit beseitigen läßt, die bei der *Hydrierung mit Natrium und Alkohol* von Ergosterin und von 22-Dihydroergosterin entstanden ist. Im Falle des Ergosterins[2]) wurde dabei ein Dihydro-ergosterin gewonnen, das man für α-Ergostadienol (Δ 8,14 und 22,23) hielt, und zwar deshalb, weil es identisch war mit dem ersten Produkt der katalytischen Hydrierung von Ergosterin mit Platin in

[1]) A. **548**, 270 (1941).
[2]) Windaus u. Brunken, A. **460**, 232 (1928).

neutralem Lösungsmittel[1]). Und von diesem glaubte man auf Grund der damaligen Erfahrungen, daß es die Verschiebung der Doppelbindung Δ 7,8 nach Δ 8,14 erfahren habe. Nachdem wir nun gefunden haben, daß dieses vermeintliche α-Ergostadienol in Wirklichkeit γ-Ergostadienol ist, wird der bisher angenommene Unterschied im Hydrierungsverlauf zwischen Ergosterin und 22-Dihydroergosterin zum Verschwinden gebracht. Denn aus 22-Dihydroergosterin wurde mit Natrium und Alkohol von Windaus und Langer[2]) das zu erwartende γ-Ergostenol erhalten, ebenso wie die gleiche Reduktiosmethode das 7-Dehydrocholesterin (Δ 5,6 und 7,8) in γ-Cholestenol (Δ 7,8) übergeführt hat[3]).

Um keine Unsicherheit zu lassen, haben wir die Hydrierung von Dihydro-ergosterin in neutraler Lösung, zu *γ-Ergostenol*, mit 2 Präparaten durchgeführt, von denen das eine durch Hydrierung von Ergosterin mit Natrium und Alkohol, das andere mit Platin und Wasserstoff in Essigester gewonnen war.

Übrigens übertrifft, wie schon erwähnt, *Palladiummohr* an umlagernder Kraft den Platinkatalysator, da bei seiner Anwendung auch hier schon im neutralen Medium die Verschiebung der labilen Doppelbindung nach Δ 8,14 zustande kommt.

Mit den hier beobachteten Gesetzmäßigkeiten steht nicht im Einklang, daß der Übergang von Ascosterin in Fäcosterin, bei dem ebenfalls eine labile Doppelbindung in die α-Stellung (Δ 8,14) verschoben wird, schon durch Platinschwarz in Essigester vor sich geht[4]). Ob der bei dem Versuch verwandte Essigester säurehaltig war, oder ob diese Ausnahme durch den Einfluß der Lage der Doppelbindung in der Seitenkette bedingt ist, wird noch zu prüfen sein.

---

[1]) Heilbron u. Sexton, Soc. **1929**, 924; S. von Reichel, H. **226**, 146 (1934).

[2]) A. **508**, 105 (1933); S. v. Reichel, H. **226**, 146 (1934).

[3]) Schenck, Buchholz u. Wiese, B. **69**, 2696 (1936).

[4]) Wieland, Rath u. Hesse, A. **548**, 43 (1941).

Versuche.

Hydrierung von Iso-dehydro-cholesterin.

100 mg Iso-dehydro-cholesterin wurden mit Platin und Wasserstoff in Essigester 1 Stunde geschüttelt; nach $^1/_2$ Stunde war bereits die Wasserstoffaufnahme beendet und die für 1 Mol berechnete Menge H_2 aufgenommen. Als Hydrierungsprodukt wurde *δ-Cholestenol* in quantitativer Ausbeute isoliert.

Der Schmelzpunkt lag bei 120°, $[\alpha]_D^{20} = +11°$ (Windaus: Schmelzpunkt 120—121°, $[\alpha]_D^{20} = +12{,}2°$).

δ-Cholestenol-acetat. Iso-dehydro-cholestenol-acetat wurde genau, wie oben beschrieben, hydriert. Es konnte δ-Cholestenol-acetat isoliert werden. Schmelzp. 107—108°. $[\alpha]_D^{20} = +12{,}5°$ (Windaus: Schmelzpunkt 108°, $[\alpha]_D^{20} = +13{,}8°$). Das gleiche Produkt wurde auch durch Acetylieren des zuerst erhaltenen Cholestenols gewonnen.

α-Cholestenol aus Iso-dehydro-cholesterin.

50 mg Iso-dehydro-cholesterin wurden mit *Palladium-Tierkohle* und Wasserstoff in Essigester hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme war nach 1 Stunde beendet und wiederum die für 1 Mol berechnete Menge H_2 aufgenommen worden. Das Hydrierungsprodukt schmolz bei 120° (Schmelzpunkt von α-Cholestenol 119—120°). Das auf die übliche Weise hergestellte Acetat hatte den tiefen Schmelzpunkt von 77—78° und zeigte im Mischschmelzpunkt mit α-Cholestenol-acetat keine Depression.

Hydrierung von 7-Dehydro-cholesterin-benzoat (F. Rath).

53 mg 7-Dehydro-cholesterin-benzoat wurden in Essigester mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. In 2 Stunden war die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Umkrystallisieren aus Aceton—Methanol (3:1) erhielt man in fast quantitativer Ausbeute ein in langen glänzenden Nadeln krystallisierendes Benzoat. Durch Vergleich mit γ-Cholestenol-benzoat wurde das Hydrierungsprodukt als solches identifiziert. Dazu war das

γ-Cholesterin-benzoat auf dem bisher üblichen Wege[1]) durch Hydrieren von 7-Dehydro-cholesterin-benzoat mit Natrium in Propanol hergestellt worden. Das Hydrierungsprodukt schmolz bei 157° trübe und wurde bei 176° klar (Schmelzpunkt von γ-Cholestenol-benzoat 157—158°, 176° klar). Im Mischschmelzpunkt mit einem Präparat von γ-Cholestenol-benzoat, welches wir Herrn Windaus verdanken, keine Depression.

γ-Ergostenol-benzoat aus Ergosterin-benzoat.

a) 500 mg Ergosterin-benzoat (Schmelzp. 165°) wurden mit 70 mg PtO_2 in Essigester 7 Stunden unter Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator war vorher nicht reduziert worden, so daß eine quantitative Bestimmung der Wasserstoffaufnahme nicht möglich war. Als erste Krystallfraktion wurden 250 mg eines Benzoates erhalten, das bei 167—169° schmolz (Sinterbeginn 164°). Diese Substanz wurde aus 50 ccm Aceton umkrystallisiert und so wurden 150 mg eines in großen Blättchen krystallisierenden Benzoates erhalten, das nun zwischen 175 und 177° schmolz. Nach weiterem Umkrystallisieren blieb der Schmelzpunkt bei 179° konstant.

b) 1 g Ergosterin-benzoat wurde mit Platin (100 mg PtO_2) und Wasserstoff in Essigester hydriert. Der Katalysator war vorher hydriert worden. Die Wasserstoffaufnahme war nach $2^1/_2$ Stunden beendet. Die Aufarbeitung zeigte, daß in etwa 60-proc. Ausbeute *γ-Ergostenol-benzoat* entstanden war. Schmelzp. 179°, $[\alpha]_D^{20} = 0°$.

γ-Ergostenol. Die Verseifung wurde mit 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge vorgenommen, wobei zunächst wegen der Schwerlöslichkeit des γ-Ergostenol-benzoates Äther zugesetzt wurde. Nach etwa $^1/_4$ Stunde war das Benzoat in Lösung gegangen, und der Äther wurde darauf bei abgestelltem Kühlwasser wieder verdampft. Das Verseifungsprodukt bestand einheitlich aus γ-Ergostenol und schmolz zunächst von 145—146°. Durch Umkrystallisieren aus

[1]) Schenck, Buchholz u. Wiese, B. **69**, 2696 (1936); Windaus, Linsert u. Eckhard, A. **534**, 22 (1938).

Methylalkohol stieg der Schmelzpunkt nicht an, während nach Umkrystallisieren aus Aceton der Schmelzpunkt auf 148° gebracht werden konnte. Aus Methanol kommt das Produkt in bis zu 10 cm langen Spießen heraus.

Farbreaktion nach Liebermann-Burchard: kurze Zeit farblos, dann $^1/_2$ Minute rein blau, danach Übergang in Blaugrün. $[\alpha]_D^{20} = 0°$.

γ-Ergostenol-acetat. Ergosterin-acetat wurde mit Platin und Wasserstoff in Essigester hydriert. Es wurde im ganzen $2^1/_2$ Stunden geschüttelt. Bereits nach $2^1/_4$ Stunde war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es konnte ohne weiteres γ-Ergostenol-acetat nach mehrmaligem Umkrystallisieren rein isoliert werden. Schmelzp. 158°. Das durch Acetylieren des γ-Ergostenols vom Schmelzpunkt 148° erhaltene Acetat schmolz bei 160°.

γ-Dihydro-ergosterin-benzoat.

5 g Ergosterin-benzoat wurden mit 600 mg PtO_2 und Wasserstoff in Essigester hydriert. Es wurde etwas über $^1/_2$ Stunde geschüttelt; danach waren etwa 20 Proc. mehr als die theoretisch berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Als erste Krystallfraktion wurden 2,3 g eines Benzoates erhalten, das bei 187—190° schmolz. Nach 2- bis 3-maligem Umkrystallisieren aus Essigester oder Aceton konnte so reines γ-Dihydro-ergosterin-benzoat erhalten werden. Schmelzpunkt 193—195°.

30,90 mg Substanz in 3 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr. $\alpha = -0{,}17°$ $[\alpha]_D^{20} = -8°$.

Aus den Mutterlaugen ließen sich noch weiter 0,5 g γ-Dihydro-ergosterin-benzoat isolieren.

γ-Dihydro-ergosterin. Das eben beschriebene Benzoat wurde mit 10-proc. methylalkoholischem Kali verseift. Das Verseifungsprodukt schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton von 173—175° und krystallisierte in prismatischen Blättchen.

27,90 mg Substanz in 3 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr. $\alpha = -0{,}39°$ $[\alpha]_D^{20} = -21°$.

(Windaus u. Brunken: 173—174°, $[\alpha]_D = -19°$; v. Reichel: 173°, $[\alpha]_D = -21°$.)

γ-Dihydro-ergosterin-acetat. Das durch Kochen mit Essigsäureanhydrid bereitete Acetat schmolz bei 180—181°.

26,20 mg Substanz in 3 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr. $\alpha = -0{,}37^\circ$ $[\alpha]_D = -21^\circ$.

(Windaus u. Brunken: 180—181°, $[\alpha]_D = -20^\circ$.)

Hydrierung von γ-Dihydro-ergosterin.

200 mg γ-Dihydro-ergosterin, auf die vorstehend beschriebene Weise dargestellt, wurden wie üblich mit Platin und Wasserstoff in Essigester hydriert. Nachdem die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war, kam die Hydrierung zum Stillstand, worauf sie abgebrochen wurde. Das Reaktionsprodukt wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert und der Schmelzp. 144° erreicht. Nach weiterem Umkrystallisieren wurde aus Methylalkohol reines γ-Ergostenol erhalten, das von 145—146° schmolz. Ausbeute etwa 50 Proc.

Das Hydrierungsprodukt von Ergosterin mit Natrium und Alkohol lieferte unter den gleichen Bedingungen ebenfalls reines γ-Ergostenol vom Schmelzp. 145—146°.

Hydrierung von γ-Dihydro-ergosterin-benzoat. Die Hydrierung wurde, wie eben beschrieben, ausgeführt, nur wurde nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme noch mehrere Stunden weiter geschüttelt. Es konnte ohne weiteres γ-Ergostenol-benzoat (Schmelzp. 178—179°) isoliert werden, allerdings war die Ausbeute wesentlich geringer als bei dem vorhergehenden Versuch.

Isomerisierung von γ-Ergostenol-acetat. 400 mg γ-Ergostenol-acetat wurden in Chloroform gelöst und 8 Stunden ein trockner HCl-Strom bei Eiskühlung eingeleitet. Nachdem die Chloroformlösung mit einer Natriumbicarbonatlösung mehrfach durchgeschüttelt war, wurde i. V. eingedampft. Es blieb ein farbloses Öl zurück, das aus Methylalkohol verhältnismäßig schwer zu krystallisieren war. Das entstandene Gemisch von Isomeren schmolz um 90° und besaß den Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$. Hieraus konnte durch Umkrystallisieren *β-Ergostenol-acetat* isoliert werden. Aus den Restlaugen war kein einheitliches Material zu gewinnen.

Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen. VII.

Die Bedeutung von Molekülverbindungen bei katalytischen Hydrierungen. III.

Über die Hydrierung von Mandelsäuren und Mandelsäureestern;

von *Karl Kindler* und *Dschi-yin Kwok*.

(Aus dem Pharm.-Chem. Institut der Deutschen Alpen-Universität, Innsbruck.)

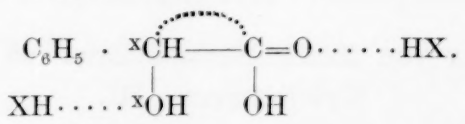
(Eingelaufen am 18. Dezember 1942.)

In früheren Arbeiten[1]) haben wir bewiesen, daß die katalytische Hydrierung von Acetyl-mandelsäurenitrilen, ω-Nitrostyrolen, β-Aryl-β-methoxy-nitroäthanen und Isonitroso-acetophenonen in Eisessig bei Anwesenheit von Schwefelsäure rascher und in anderer Richtung verläuft als bei Abwesenheit dieser Säure. Der Grund für diese Erscheinung ist, wie wir gezeigt haben, darin zu suchen, daß bei Anwesenheit von Schwefelsäure nicht die genannten Stoffe selbst, sondern ihre *Molekülverbindungen mit Schwefelsäure* der Hydrierung anheimfallen.

Ähnlich wie bei den erwähnten Reaktionen liegen, wie wir fanden, die Verhältnisse bei der katalytischen Hydrierung der *Mandelsäure* in eisessig-*schwefelsaurer* Lösung. In dieser Lösung erfolgt ihre Hydrierung bereits bei Zimmertemperatur rasch unter Bildung von 90 Proc. Phenylessigsäure. Dagegen tritt *bei Abwesenheit von Schwefelsäure* entweder überhaupt keine Hydrierung ein oder die Hydrierung verläuft sehr träge und kommt zum Stillstand, nachdem etwa 15 Proc. der theoretisch notwendigen Menge Wasserstoff verbraucht worden sind. Ähnlich wie die Schwefelsäure fördert, wie wir weiter fanden, die *Überchlorsäure* durch Bildung von Molekülverbindungen die katalytische

[1]) A. **511**, 209 (1934); Arch. **269**, (1931); A. **519**, 291 (1935).

Hydrierung der Mandelsäure. In den Molekülverbindungen[1]) sind, auf Grund der in der nachstehenden Formel veranschaulichten Verteilung der Bindekräfte, die Atome ^{x}C und ^{x}O weitgehend abgesättigt:



Daher erfolgt in diesen Molekülverbindungen die reduktive Loslösung der stark gelockerten alkoholischen Hydroxylgruppe leichter als in der freien Mandelsäure.

Für den dargelegten Reaktionsmechanismus spricht folgende von uns aufgefundene Tatsache: Die Geschwindigkeit der Hydrierung bei Anwesenheit von Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure ist um so kleiner, je kleiner die Säurekonzentration im Reaktionsgemisch ist, je mehr also die Hydrolyse der Molekülverbindungen begünstigt wird. Die folgenden Zahlen veranschaulichen die Beziehungen zwischen der Geschwindigkeit der Hydrierung und dem Wassergehalt des Reaktionsgemisches.

Säure	Wassergehalt in g auf 5 g H_2SO_4 bzw. auf 7 g $HClO_4$	Wasserstoffaufnahme
Schwefelsäure	0	80 Proc. in $1^1/_4$ Std.
„	0,8	80 Proc. in $2^1/_4$ Std.
„	4,8	53 Proc. in 6 Std.
Überchlorsäure . . .	0	80 Proc. in 1 Std.
„	3,7	80 Proc. in $3^1/_2$ Std.
„	7,7	56 Proc. in 8 Std.

Ein ähnliches Verhalten wie die Mandelsäure zeigt, wie

[1]) Außer durch Bildung von Molekülverbindungen wird die Hydrierung der Mandelsäure bei Anwesenheit von Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure auch dadurch gefördert, daß sich Ester dieser Säure bilden:

$$C_6H_5.CHOH.COOH + HX \rightleftharpoons C_6H_5.CHX.COOH + H_2O\,.$$

In diesen Estern ist, wie man annehmen kann, der Säurerest X durch katalytisch angeregten Wasserstoff leichter zu ersetzen als die alkoholische Hydroxylgruppe der Mandelsäure.

wir festgestellt haben, ihr Äthylester. Während er in eisessigsaurer Lösung nicht hydriert wird, nimmt er bei Anwesenheit von Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure rasch Wasserstoff auf unter Bildung von etwa 85 Proc. Phenylessigester.

Bei allen bisherigen Hydrierungen wurde bei Zimmertemperatur gearbeitet. Hydriert man Mandelsäureester bei erhöhter Temperatur (etwa 100°), so nimmt er *auch bei Abwesenheit von Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure* rasch Wasserstoff auf. Die Hydrierung kommt erst zum Stillstand, nachdem pro Mol. Ester 4 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden sind und man erhält mit sehr gutem Ergebnis *Cyclohexylessigester*. Unterbricht man die Hydrierung nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff, so werden etwa 90 Proc. Phenylessigester und nur Spuren Cyclohexylessigester erhalten. Es wird also bei erhöhter Temperatur die alkoholische Hydroxylgruppe des Mandelsäureesters weit rascher hydriert als die Doppelbindungen seines Benzolkernes. Dieser Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit ist viel kleiner bei solchen Abkömmlingen des Mandelsäureesters, bei denen die aromatischen Doppelbindungen durch Substituenten wie Alkoxygruppen oder aliphatische Kohlenwasserstoffreste aufgelockert sind. Bei ihrer Hydrierung (bei 100°) bilden sich stets beträchtliche Mengen hydroaromatische Verbindungen. So erhält man beispielsweise bei der Hydrierung des 4-Äthylmandelsäureesters auch dann ein schwer zu trennendes Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial, 4-Äthyl-cyclohexyl-essigester und nur wenig 4-Äthyl-phenylessigester, wenn man die Hydrierung nach dem Verbrauch der zum Ersatz der alkoholischen Hydroxylgruppe notwendigen Menge Wasserstoff unterbricht.

Die Bildung von hydroaromatischen Verbindungen kann, wie wir fanden, bei der Hydrierung des 4-Äthyl-mandelsäureesters und auch bei der Hydrierung anderer Mandelsäureester mit aufgelockertem Benzolrest dadurch stark zurückgedrängt werden, daß man die Hydrierungen durch Bildung von Molekülverbindungen bereits bei Zimmertemperatur oder bei schwach erhöhter Temperatur möglich macht.

Solche Molekülverbindungen bilden außer der Schwefelsäure und Überchlorsäure auch die Zinkchlorwasserstoffsäure.

Diese Erkenntnis ist wichtig für die Bereitung von pharmakologisch wichtigen substituierten Phenylessigsäuren aus Mandelsäureestern. Denn diese Ester bilden sich mit quantitativer Ausbeute bei der katalytischen Hydrierung von Phenylglyoxylsäureestern ($Ar.CO.COOC_2H_5$). Sie wiederum können mit gutem Ergebnis erhalten werden durch Umsetzung von leicht zugänglichen, aromatischen Verbindungen mit Oxalesterchlorid:

$$ArH + Cl.CO.COOC_2H_5 = Ar.CO.COOC_2H_5 + HCl.$$

Über den Aufbau von substituierten Phenylessigsäuren auf dem angedeuteten Wege veröffentlichen wir später.

Versuchsteil.

Hydrierung von Mandelsäure.

a) *In Eisessig–Schwefelsäure.* Eine Lösung von 7,6 g ($^1/_{20}$ Mol) Mandelsäure in 70 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 5 g konz. Schwefelsäure und 1 g Palladium-Mohr bei Zimmertemperatur und 3,5 atü hydriert. Dabei wurde die für den Ersatz der alkoholischen Hydroxylgruppe berechnete Menge Wasserstoff in $3^1/_2$ Stdn. aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde mit der zur Neutralisation der Schwefelsäure nötigen Menge Soda versetzt, der Eisessig i. V. möglichst vollständig abdestilliert und der Rückstand mit wenig Wasser verrieben. Nach kurzem Stehen schieden sich 6 g reine Phenylessigsäure (Schmelzp. 76°) ab. Die Mutterlauge wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit konz. Kochsalzlösung gewaschen, eingedunstet und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Hierbei wurden noch 0,1 g Phenylessigsäure erhalten, so daß die gesamte Ausbeute 6,1 g = 90 Proc. d. Th. beträgt.

b) *In Eisessig–Überchlorsäure.* 7,6 g ($^1/_{20}$ Mol) Mandelsäure wurden in 70 ccm Eisessig gelöst. Die Lösung wurde nach Zugabe von 10 ccm 70-proc. Überchlorsäure und 1 g Palladium-Mohr bei Zimmertemperatur und 2,5 atü hydriert, wobei die theoretisch berechnete Menge Wasserstoff in $9^1/_2$ Stdn. aufgenommen wurde. Im Filtrat vom Katalysator wurde die Überchlorsäure mit Soda neutralisiert und hierauf der Eis-

essig i. V. bei etwa 45° abdestilliert. Die weitere Verarbeitung geschah wie beim voranstehenden Versuch. Es wurden 88 Proc. reine Phenylessigsäure (Schmelzp. 76°) erhalten.

Hydrierung von Mandelsäure-äthylester.

a) *In Eisessig–Schwefelsäure.* Eine Lösung von 9 g ($^1/_{20}$ Mol) Mandelsäureester in 70 ccm Eisessig wurde nach Zusatz von 1 g Palladium-Mohr und 5 g konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur und 2,5 atü hydriert. Die theoretisch berechnete Menge Wasserstoff wurde in etwa 8 Stunden aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde, nach der Neutralisation der Schwefelsäure mittels Soda i. V. eingedampft, der Rückstand mit etwa 100 ccm 4-proc. alkoholischer Salzsäure versetzt und die Lösung etwa 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols schüttelte man den Rückstand mit Äther und Wasser, wusch die ätherische Lösung nacheinander mehrfach mit konz. Bicarbonat- und Kochsalzlösung, trocknete sie kurze Zeit mit Chlorcalcium und dunstete den Äther ab. Bei der Destillation des Rückstandes wurde reiner *Phenylessigester* vom Siedep. 227° erhalten. Die Ausbeute betrug 75 Proc. d. Th. Ein Teil des Esters wurde mit wäßriger Kalilauge in der üblichen Weise verseift, wobei reine Phenylessigsäure vom Schmelzp. 76° erhalten wurde. Mischschmelzp. 76°.

b) *In Eisessig–Überchlorsäure.* 9 g Mandelsäureester, 70 ccm Eisessig, 7 g 70-proc. Überchlorsäure und 1 g Palladium-Mohr. Die Hydrierung dauerte etwa 8 Stunden. Bei der Aufarbeitung wurde nach der Neutralisation der Überchlorsäure mittels Soda und nach dem Abdestillieren des Eisessigs (bei etwa 40—45°) der Rückstand mit überschüssiger Kalilauge verseift. Nach beendeter Verseifung fiel beim Ansäuern mit Salzsäure der größte Teil der gebildeten Phenylessigsäure aus. Der Rest wurde erhalten bei der Aufarbeitung der Mutterlauge gemäß den beim 1. Versuch gemachten Angaben. Es wurden 90 Proc. reine Phenylessigsäure erhalten.

Hydrierung von Mandelsäureester im Eisessig bei 100°.

Nachdem sich bei einer Reihe von Versuchen gezeigt hatte, daß in eisessigsaurer Lösung sowohl die Hydrierung von Mandelsäure als auch die Hydrierung ihres Esters entweder überhaupt nicht eintritt oder nach der Aufnahme von nur wenig Wasserstoff (höchstens 15 Proc. d. Th.) zum Stillstand kommt, falls man bei Zimmertemperatur arbeitet, so hydrierten wir den Mandelsäureester (27 g), gelöst in Eisessig (150 ccm), bei 100° und 2,5 atü unter Verwendung von 1 g Palladium-Mohr als Katalysator. Die Hydrierung wurde unterbrochen, sobald die für die Bildung des Phenylessigesters berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, nach etwa $1^1/_2$ Stunden.

Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator i. V. eingedampft, die ätherische Lösung des Rückstandes nacheinander mehrmals mit konz. Bicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen und die ätherische Lösung in der üblichen Weise weiter verarbeitet. Es wurden 88 Proc. *Phenylessigester* vom Siedep. 227° erhalten. Seine Verseifung ergab reine Phenylessigsäure.

Cyclohexylessigester durch Hydrierung von Mandelsäureester.

Die Hydrierung erfolgte in der gleichen Weise wie beim voranstehenden Versuche; jedoch wurde sie nicht unterbrochen. Sie kam zum Stillstand, nachdem pro Mol Mandelsäureester 4 Mol Wasserstoff aufgenommen worden waren. Die übliche Aufarbeitung (vgl. den vorigen Versuch) ergab in einer Ausbeute von 81 Proc. reinen Cyclohexylessigester, der bei 15 mm bei 99—100° und bei 760 mm bei 210—211° siedete. Bei seiner Verseifung wurde sofort reine Cyclohexylessigsäure vom Siedep. 236—237° erhalten.

Einfluß des Wassergehaltes auf die Hydrierungsgeschwindigkeit der Mandelsäure.

Bei der Messung der Hydrierungsgeschwindigkeit wurden stets 7,6 g ($^1/_{20}$ Mol) Mandelsäure, gelöst in 70 ccm Eisessig, bei 18° und 3,5 atü unter Verwendung von 1 g Palladium-Mohr, das einer größeren gleichmäßigen Vorratsmenge entnommen wurde, hydriert. Um das Wasser des 99-proc. Eisessigs und das Wasser der 70-proc. Überchlorsäure bzw. der 98-proc. Schwefelsäure in Essigsäure umzuwandeln, fügten wir die berechnete Menge Essigsäureanhydrid zu dem Gemisch. Über die bei den einzelnen Versuchen beobachtete Hydrierungsgeschwindigkeit gibt die Tabelle im allgemeinen Teil Aufschluß. Die Messungen wurden bei einem raschen Verlauf der Hydrierung nur bis zu einem Wasserstoffverbrauch von 80 Proc. verfolgt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Hydrierung gegen Ende der Reaktion, wohl durch Bildung kleiner Mengen von Nebenprodukten, gehemmt wird. Das war in besonders starkem Maße bei denjenigen Versuchen der Fall, die unter Zusatz von Wasser durchgeführt wurden. Wir haben daher diese Versuche bereits nach einem Wasserstoffverbrauch von etwa 58 Proc. unterbrochen.

4-Äthyl-phenylessigsäure aus 4-Äthyl-mandelsäureester.

$^1/_{20}$ Mol 4-Äthyl-mandelsäureester (Siedep. 155° bei 11 mm) wurde in 80 ccm Eisessig gelöst und die Lösung nach dem Zusatz von 5 g

Überchlorsäure und 1 g Palladium-Mohr bei Zimmertemperatur und 2,5 atü hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde in der gleichen Weise aufgearbeitet wie bei der Hydrierung des Mandelsäureesters in Gegenwart von Überchlorsäure. Es wurden 50 Proc. Äthylphenylessigsäure vom Schmelzp. 93° erhalten.

Ein noch besseres Ergebnis, nämlich 77 Proc. Ausbeute, erhielten wir, als wir an Stelle des 4-Äthyl-mandelsäureesters 8 g der zugehörigen Säure (Schmelzp. 141—142°) hydrierten nach den Angaben, die wir bei der Hydrierung der Mandelsäure in Gegenwart von Überchlorsäure gemacht haben. Da diese Hydrierung bei Zimmertemperatur recht träge verlief, erhitzten wir das Reaktionsgemisch nach dem Verbrauch von etwa 30 Proc. der errechneten Menge Wasserstoff auf 50—60°. Bei dieser Temperatur war die Hydrierung in $1^1/_2$ Stunden beendet.

Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XIV.

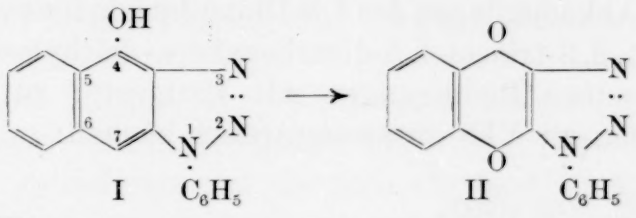
Ringschlußversuche mit 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure;

von *Walther Borsche*, *Helmut Hahn*
und *Mechtild Wagner-Roemmich*.

[Aus dem Organ.-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.]

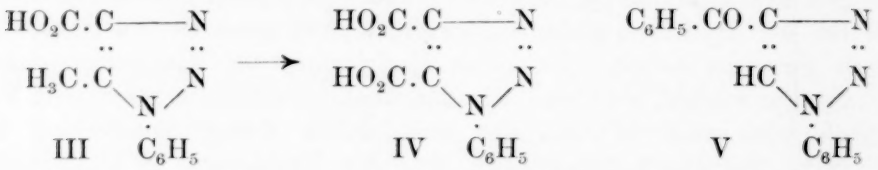
(Eingelaufen am 2. November 1942.)

Zu den nachstehend besprochenen Versuchen wurden wir veranlaßt durch den Wunsch, ein bequemes Darstellungsverfahren für das anthrachinon-ähnliche 1-Phenyl-1,2,3-trisaza-5,6-benzo-inden-4,7-chinon (II) zu besitzen, das Borsche und Hahn durch Oxydation des nicht ganz einfach zugänglichen 1-Phenyl-4-oxy-1,2,3-trisaza-5,6-benzo-indens (I) mit Chromsäure gewonnen hatten[1]):



[1]) A. **537**, 219 (1939).

Ein solches Verfahren schien sich uns in der Übertragung der bekannten Synthese von Anthrachinon aus Phtalsäureanhydrid auf *1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure* (IV) darzubieten, die durch Oxydation von *5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure* (III) nach den Angaben von O. Dimroth leicht zu erhalten ist[1]):



III IV V

1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure hat sich zwar bisher nicht in ein Anhydrid verwandeln lassen[2]). Da aber Anthrachinon auch aus sym-Phtalylchlorid und Benzol entsteht, hofften wir die Synthese des Chinons II ebenso gut mit dem Chlorid der Dicarbonsäure IV durchführen zu können. Das ist uns jedoch nicht gelungen. Denn bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid auf eine Lösung von 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure-chlorid in Benzol entsteht unter Verlust eines Carboxyls *1-Phenyl-4-benzoyl-1,2,3-triazol* (V). Ob dieses Carboxyl bereits während der Synthese als Phosgen abgespalten wird:

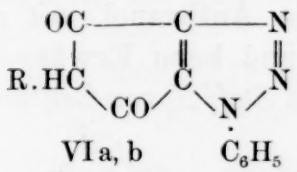
oder erst bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches als CO_2, ist noch nicht entschieden.

Wir haben ferner versucht, dem Triazolring mit Hilfe der beiden benachbarten Carboxyle einen isocyclischen 5 C-Ring anzugliedern, und zwar durch Esterkondensation. Phtalsäureester läßt sich so bekanntlich mit reaktiven Methylen zu Abkömmlingen des 1,3-Dioxo-hydrindens vereinigen. 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester hätte unter denselben Bedingungen mit Essigester zu VIa, mit Acetophenon zu VIb zusammentreten können:

---

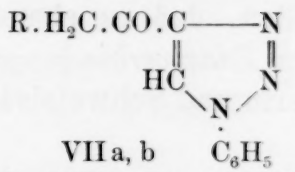
[1]) B. **35**, 1029 (1902).

[2]) K. Fries u. Mitarb., A. **454**, 121 (1927); A. **550**, 38 (1942).



VIa, b C_6H_5

VIa, VIIa: R = $.CO_2.C_2H_5$



VIIa, b C_6H_5

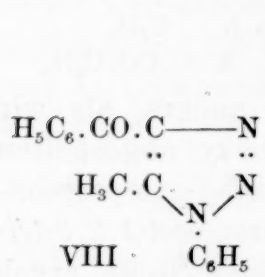
VIb, VIIb: R = $.CO.C_6H_5$

Aber auch diese Synthesen verliefen anders, als wir erwartet hatten. Es wurde wieder ein Carboxyl abgespalten und im einen Fall *β,4-(1-Phenyl-1,2,3-triazol)-β-oxo-propionsäure-ester* (VIIa), im andern *1-Phenyl-4-benzoylacet-1,2,3-triazol* (VIIb) gebildet. Die Konstitution beider Stoffe ergab sich aus dem Verlauf der „Säurespaltung" von VIIa, die ausschließlich *1-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure* lieferte.

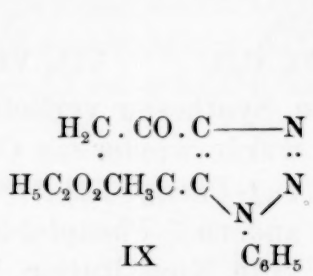
Daß in den 1-Aryl-1,2,3-triazol-5-carbonsäuren das Carboxyl ziemlich locker gebunden ist und beim Überhitzen der 4,5-Dicarbonsäuren leichter absplittert als das in 4-Stellung, hat schon O. Dimroth beobachtet. Trotzdem war nicht vorauszusehen, daß es sich unter den von uns angewandten Bedingungen — in Lösungen unter 100° — aus dem Molekularverband herauslösen würde. Es schien uns deshalb nicht ausgeschlossen, daß die am 4-ständigen .COCl bzw. $.CO_2C_2H_5$ ablaufenden Reaktionen daran schuld wären, und daß umgekehrt die Reaktionsfähigkeit dieser Gruppen vermindert oder aufgehoben werden würde, wenn sich in 5 statt des Carboxyls ein fester haftender Substituent befände. Um darüber Aufschluß zu erhalten, haben wir auch noch die Eignung des Chlorids der *5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure* (III) für Synthesen nach Friedel-Crafts und das Verhalten ihres Äthylesters bei Esterkondensationen geprüft. Beide Ansätze verliefen jedoch normal und ergaben die unter diesen Umständen zu erwartenden Ausbeuten an *5-Methyl-1-phenyl-4-benzoyl-1,2,3-triazol* (VIII) bzw. *β,4-(5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol)-β-oxo-propionsäure-äthylester* (IX).

Unsere Bemühungen, 1-Phenyl-5-benzyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure durch Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure zu cyclisieren und dadurch die Gewinnung von Phenyl-oxy-triaza-benzoinden (I) zu vereinfachen, hatten keinen Erfolg. Unser Vorrat an I reichte aber noch aus, um fest-

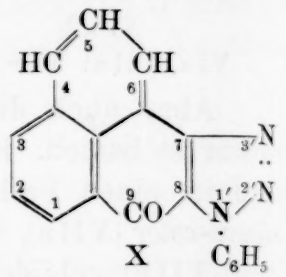
zustellen, daß es ebenso glatt wie Anthranol *mit aromatischen Diazoverbindungen kuppelt* und beim Erwärmen mit Glycerin und Schwefelsäure in einen *Stoff X von benzanthron-*



VIII



IX



X

ähnlichem Bau übergeht. Als Grundlage für seine Bezeichnung wählen wir das peri-Naphtinden und seine Bezifferung und nennen ihn dementsprechend *1'-Phenyl-7,8-azimido-9-oxo-peri-naphtinden.*

Beschreibung der Versuche.

I. Versuche mit 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure (IV).

Wiederholte Versuche zur Synthese von 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure aus Oxalessigester und Phenylazid hatten keinen Erfolg. Wir verschafften uns deshalb unser Ausgangsmaterial durch Oxydation von 5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure mit Permanganat nach der Vorschrift von O. Dimroth[1]). Die Ausbeute daran betrug 65—70 Proc. d. Th.

Den von O. Dimroth nur kurz erwähnten *Dimethylester der Dicarbonsäure* gewannen wir, indem wir 11,7 g (0,05 Mol) der wasserfreien Dicarbonsäure einen Tag lang mit 100 ccm Methanol + 10 ccm konz. Schwefelsäure erwärmten, mit 300 ccm Waseer verdünnten, sodaalkalisch machten und den Niederschlag aus Methanol umkrystallisierten. Er schmolz danach übereinstimmend mit der Angabe von O. Dimroth bei 127°. Ausbeute etwa 80 Proc. d. Th.

30,2 mg Subst.: 4,31 ccm N (24°, 754 mm).

$C_{12}H_{11}O_4N_3$ Ber. N 16,09 Gef. N 16,25.

Ihr *Chlorid* hinterblieb als farblose Krystallmasse vom Schmelzpunkt 40°, als wir 2,33 g der wasserfreien Säure in der üblichen Weise mit 20 ccm Thionylchlorid in Reaktion brachten. In der zwanzigfachen Menge Benzol gelöst, lieferte es mit der berechneten Menge Anilin augenblicklich das *Dianilid.* Letzteres löste sich nur schwer in Alkohol

[1]) a. a. O.

und Essigester. Aus Chloroform krystallisierte es in farblosen Nädelchen vom Schmelzp. 255°.

16,85 mg Subst.: 2,75 ccm N (24°, 746 mm).

$C_{22}H_{17}O_2N_5$ Ber. N 18,28 Gef. N 18,41.

1-Phenyl-4-benzoyl-1, 2, 3-triazol (V).

Das rohe Chlorid aus 2,33 g (0,01 Mol) Dicarbonsäure wurde in 30 ccm Benzol gelöst und mit 5,2 g Aluminiumchlorid 8 Stunden auf dem schwach erwärmten Wasserbade digeriert, danach wie üblich zersetzt. Beim Abblasen des Benzols mit Wasserdampf blieb das Keton als braunes Öl zurück. Es erstarrte beim Verreiben mit Alkohol und krystallisierte daraus oder aus Ligroin in farblosen, verfilzten Nadeln vom Schmelzp. 125°. Ausbeute 1,9 g.

2,986 mg Subst.: 7,895 mg CO_2, 1,200 mg H_2O. — 13,5 mg Subst.: 2,02 ccm N (25°, 751 mm).

$C_{15}H_{11}ON_3$	Ber.	C 72,29	H 4,42	N 16,85
	Gef.	„ 72,11	„ 4,50	„ 16,94.

Sein *2, 4-Dinitrophenyl-hydrazon* bildete nach dem Umkrystallisieren erst aus Chloroform, dann aus Pyridin rote Nadeln vom Schmelzpunkt 254—255°.

4,521 mg Subst.: 9,830 mg CO_2, 1,420 mg H_2O. — 21,5 mg Subst.: 4,29 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{21}H_{15}O_4N_7$	Ber.	C 58,74	H 3,50	N 22,84
	Gef.	„ 59,30	„ 3,51	„ 22,63.

β, 4-(1-Phenyl-1, 2, 3-triazol)-β-oxo-propionsäure-äthylester (VIIa).

Wir erhitzten ein Gemisch aus 2,9 g (0,01 Mol) Phenyltriazol-dicarbonsäure-diäthylester und 3 g Essigester mit 0,5 g Natriumpulver $^1/_2$ Tag auf dem Wasserbad. Nach dieser Zeit war es in einen bräunlichen, gleichförmigen Brei übergegangen, der sich klar in Wasser löste. Aus der Lösung fällte Essigsäure den Ketonsäure-ester als festen gelblichen Stoff (lufttrocken 2,3 g). Er krystallisierte aus verdünntem Alkohol in farblosen Blättchen, aus Ligroin in langen Nadeln vom Schmelzp. 115°, löste sich glatt in Sodalauge und gab in alkoholischer Lösung mit Eisen III-chlorid eine tiefrote Färbung.

5,017 mg Subst.: 11,040 mg CO_2, 2,170 mg H_2O. — 10,6 mg Subst.: 1,55 ccm N (25°, 753 mm).

$C_{13}H_{13}O_3N_3$ Ber. C 60,23 H 5,02 N 16,22
Gef. „ 60,12 „ 4,84 „ 16,59.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Aus Methanol oder Chloroform gelbe Nadeln vom Schmelzp. 235—236°.

$C_{19}H_{17}O_6N_7$ Ber. N 22,32 Gef. N 22,50.

„Säure-spaltung". Eine auf dem Wasserbad siedende Lösung von 1,3 g des Ketonsäureesters in 20 ccm 1 n-alkoholischer Kalilauge begann nach einiger Zeit das *Kaliumsalz der 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure* in farblosen Kryställchen abzuscheiden. Die Säure daraus (0,8 g) setzte sich aus Chloroform in farblosen Nadeln ab und schmolz übereinstimmend mit dem Befund von O. Dimroth bei 151°.

1-Phenyl-4-acetyl-1,2,3-triazol.

1,3 g des Ketonsäureesters VIIa wurden mit 13 ccm Wasser 6 Stunden auf 124—130° erhitzt. Nach dem Erkalten bildete der Rohrinhalt einen Brei farbloser Krystalle des Ketons. Sie kamen aus verdünntem Alkohol oder Aceton in farblosen Prismen heraus, die bei 113° schmolzen.

In größeren Mengen gewinnt man das Keton bequemer im offenen Gefäß nach folgendem Verfahren: Man löst 5,2 g des Esters VIIa in einer Auflösung von 0,6 g Natrium in 60 ccm Alkohol, fügt 4 ccm Wasser hinzu und erhält das Gemisch $^1/_2$ Tag in gelindem Sieden. Dann wird es auf die Hälfte eingedampft und heiß mit 15 ccm 2 n-Salzsäure versetzt.

16,95 mg Subst.: 3,34 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{10}H_9ON_3$ Ber. N 22,46 Gef. N 22,56.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Rote Stäbchen (aus Eisessig), Schmelzpunkt 251—252°.

$C_{16}H_{13}O_4N_7$ Ber. N 26,70 Gef. N 27,06.

1-Phenyl-4-benzoylacet-1,2,3-triazol (VIIb).

Eine Lösung von 2,6 g (0,01 Mol) Phenyl-triazol-dicarbonsäure-dimethylester und 2,4 g Acetophenon in 60 ccm Benzol wurde 8 Stunden mit 0,6 g pulverisiertem Natrium gekocht. Danach wurden Benzol und nicht umgesetztes Acetophenon i. V. abdestilliert. Den Rückstand befreiten wir durch Durchkneten mit etwas Alkohol von unverbrauchtem Natrium, lösten ihn in 20 ccm Wasser und versetzten nach dem Filtrieren mit 15 ccm 2 n-Essigsäure. Dadurch wurde ein bräun-

liches Öl gefällt, das beim Verreiben mit etwas Äther erstarrte und in Alkohol gelöst mit Eisen III-chlorid eine dunkelrote Färbung, mit Kupferacetat einen bläulich-grünen Niederschlag gab. Aus Methanol oder Aceton krystallisierte es in fast farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 169—170°. Ausbeute 1,9 g.

5,424 mg Subst.: 13,965 mg CO_2, 2,150 mg H_2O. — 19,5 mg Subst.: 2,48 ccm N (24°, 749 mm).

$C_{17}H_{13}O_2N_3$	Ber.	C 70,10	H 4,47	N 14,43
	Gef.	„ 70,22	„ 4,33	„ 14,41.

II. Versuche mit 5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure (III).

5-Methyl-1-phenyl-4-benzoyl-1,2,3-triazol (VIII).

2 g (0,01 Mol) Methyl-phenyl-triazol-4-carbonsäure wurden durch 15 ccm Thionylchlorid in das Chlorid verwandelt und letzteres, eine farblose Krystallmasse[1]), durch eintägiges Erwärmen mit 15 ccm Benzol und 2,7 g Aluminiumchlorid in das Keton VIII. Letzteres blieb beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches als hellgelbes, mit Wasserdampf nicht flüchtiges Öl (2,1 g) zurück[2]), das auch nach wiederholter Destillation i. V. nicht erstarrte. Das *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* daraus schmolz bei 246°.

24,4 mg Subst.: 4,72 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{22}H_{17}O_4N_7$ Ber. N 22,12 Gef. N 22,14.

5-Methyl-1-phenyl-4-acetyl-1,2,3-triazol.

2,3 g (0,01 Mol) 5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-äthylester (dargestellt durch eintägiges Erwärmen von 4 g der Säure mit 40 ccm Alkohol + 4 ccm Schwefelsäure; Schmelzp. 60°, wie von O. Dimroth angegeben) wurden mit 3 g Essigester und 0,3 g Natriumpulver zunächst für sich, später nach Zugabe von 20 ccm Benzol im ganzen 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand mit Alkohol durchfeuchtet, in Wasser gelöst, mit Essigsäure zerlegt und das dadurch gefällte gelbe Öl nach dem

[1]) Das daraus wie üblich gewonnene farblose *Anilid der 5-Methyl-1-phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure* schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 150°.

$C_{16}H_{14}ON_4$ Ber. N 20,14 Gef. N 20,38.

[2]) Aus der darüber stehenden wäßrigen Lösung konnten wir durch Zusatz von Natriumacetat bis zum Verschwinden der Kongo-reaktion und anschließendes Einengen den Rest der Ausgangssäure zurückgewinnen.

Aufnehmen mit Chloroform und Trocknen über Chlorcalcium i. Hochv. destilliert. Das Destillat (1,8 g) erstarrte nach einigen Stunden. Es löste sich leicht in Methanol, Aceton, Chloroform, Benzol, Petroläther und kam aus Hexan in farblosen, derben Prismen vom Schmelzpunkt 99—100° heraus. Seine Analyse und die Analyse des aus ihm erhaltenen Dinitrophenyl-hydrazons ergaben, daß wir nicht mehr den erwarteten β-Ketonsäure-ester, sondern bereits das zugehörige Methylketon in Händen hatten.

11,1 mg Subst.: 26,8 mg CO_2, 5,4 mg H_2O. — 16,4 mg Subst.: 2,98 ccm N (23°, 747 mm).

$C_{11}H_{11}ON_3$	Ber.	C 65,67	H 5,47	N 20,90
	Gef.	„ 65,85	„ 5,44	„ 20,60.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Aus Chloroform + Alkohol rote Kryställchen, Schmelzp. 211°.

12,1 mg Subst.: 23,7 mg CO_2, 5,4 mg H_2O. — 23,8 mg Subst.: 5,38 ccm N (23°, 747 mm).

$C_{17}H_{15}O_4N_7$	Ber.	C 53,54	H 3,94	N 25,72
	Gef.	„ 53,42	„ 3,88	„ 25,84.

III. Sonstige Versuche (Helmut Hahn).

1-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-äthylester.

Diesem bisher noch nicht beschriebenen Ester begegneten wir, als wir 11,65 g (0,05 Mol) 1-Phenyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäure in 50 ccm Alkohol durch eintägiges Einleiten von Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur verestert hatten und das Reaktionsprodukt i. V. destillierten. Es zersetzte sich dabei unter Gasentwicklung und besaß nachher den Siedep.$_{22\ mm}$ 210°. Das Destillat erstarrte schnell und krystallisierte aus verdünntem Alkohol in farblosen derben Nadeln vom Schmelzp. 88°.

27,4 mg Subst.: 61,0 mg CO_2, 12,3 mg H_2O. — 8,45 mg Subst.: 1,44 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{11}H_{11}O_2N_3$	Ber.	C 60,83	H 5,07	N 19,35
	Gef.	„ 60,72	„ 5,02	„ 19,40.

1-Phenyl-4-oxy-7-(p-toluol-azo)-1,2,3-triaza-5,6-benzo-inden.

Eine Lösung von 0,65 g des Phenols I in 25 ccm 0,4 n-methanolischer Kalilauge versetzten wir mit der Diazolösung (2 ccm) aus 0,27 g p-Toluidin, verdünnten das Gemisch nach eintägigem Stehen im Eisschrank mit 25 ccm Wasser und fällten mit Essigsäure. Der Niederschlag (0,85 g) krystallisierte aus Alkohol in orangegelben Blättchen, die sich bei 210° verflüssigten und zersetzten.

14,7 mg Subst.: 2,4 ccm N (22°, 747 mm).

$C_{23}H_{17}ON_5$ Ber. N 18,56 Gef. N 18,47.

1'-Phenyl-7,8-azimido-9-oxo-peri-naphtinden (X).

1,3 g (0,005 Mol) des Phenols I wurde mit 30 g 82-proc. Schwefelsäure und 0,5 g Glycerin 4 Stunden auf 150° erhitzt, erkalten gelassen und in 250 ccm Wasser eingerührt. Den Niederschlag kochten wir mit verdünnter Natronlauge aus, extrahierten ihn in der Hülse mit Ligroin (Siedep. 80°) und lösten den Rückstand in Dioxan. Er setzte sich daraus in gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 255—256° ab.

5,025 mg Subst.: 14,145 mg CO_2, 1,670 mg H_2O.

$C_{19}H_{11}ON_3$ Ber. C 76,74 H 3,70 Gef. C 76,77 H 3,72.

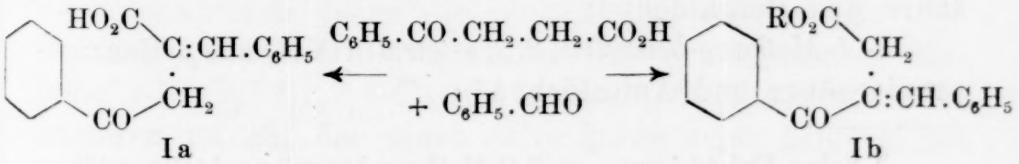
Synthesen in der Naphtalingruppe III[1]; Synthesen von 2-Benzyl-naphtalinen;

von *Walther Borsche, Paul Hofmann* und *Heinrich Kühn.*

[Aus dem Organ.-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingelaufen am 21. Dezember 1942.)

Vor einer Reihe von Jahren hat Borsche beobachtet, daß β-Aroyl-propionsäuren mit aromatischen Aldehyden je nach den Versuchsbedingungen in verschiedener Weise reagieren. Erhitzt man z. B. β-Benzoyl-propionsaures Natrium mit Benzaldehyd und Acetanhydrid, so wird das α-ständige Methylen angegriffen, und es entsteht unter zweimaligem Austritt von Wasser *Benzal-phenyl-crotonlacton*, das durch Alkali zu *α-Phenacyl-zimtsäure* (Ia) aufgespalten wird. Wendet man dagegen die Ketonsäure als Ester und als Kondensationsmittel Natrium-äthylat an, so erweist sich das β-Methylen als reaktionsfähiger, und es entsteht *β-Benzoyl-γ-phenyl-iso-crotonsäure-ester* (Ib)[2]:

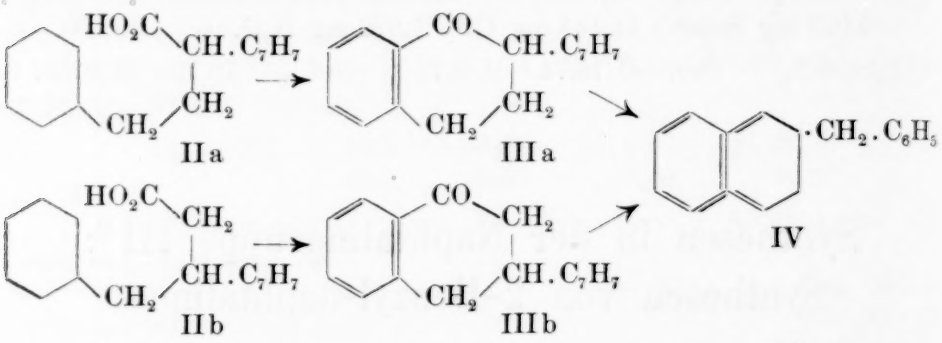


Ia Ib

[1]) Abhandlung II: A. **529**, 108 (1937).

[2]) B. **47**, 1108 (1914).

Beide Säuren lassen sich leicht zu den gesättigten γ-Ketonsäuren α- und β-Benzyl-β-benzoyl-propionsäure reduzieren und diese weiter zu den entsprechenden Phenylbenzyl-buttersäuren IIa und IIb. Letztere mußten sich zu den 1-Oxo-tetralinen IIIa und IIIb cyclisieren und über die Tetraline hinweg in *2-Benzyl-naphtalin* verwandeln lassen:



Damit war ein Verfahren zur Synthese von 2-Benzyl-naphtalinen gegeben, dessen experimentelle Durchführung zahlreiche Abänderungsmöglichkeiten bietet:

Man kann bei dem Aufbau der γ-Ketonsäuren statt vom Benzol von seinen Homologen und Substitutionsprodukten ausgehen, ferner von Naphtalinen und polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen; man kann die verschiedensten aromatischen Aldehyde mit den so erhaltenen γ-Ketonsäuren kondensieren; man kann die als Zwischenstufen auftretenden α-Oxo-tetraline mit Organo-magnesium-verbindungen umsetzen und so 1-substituierte 2- oder 3-Benzyl-naphtaline gewinnen.

Es hat sich bisher bewährt bei der Darstellung von *2-Benzyl-naphtalin* (IV) und *1-Phenyl-2-benzyl-naphtalin* (V) aus β-Benzoyl-propionsäure und Benzaldehyd;

2-Benzyl-7-methoxy-naphtalin (VI) aus β-Anisoylpropionsäure und Benzaldehyd;

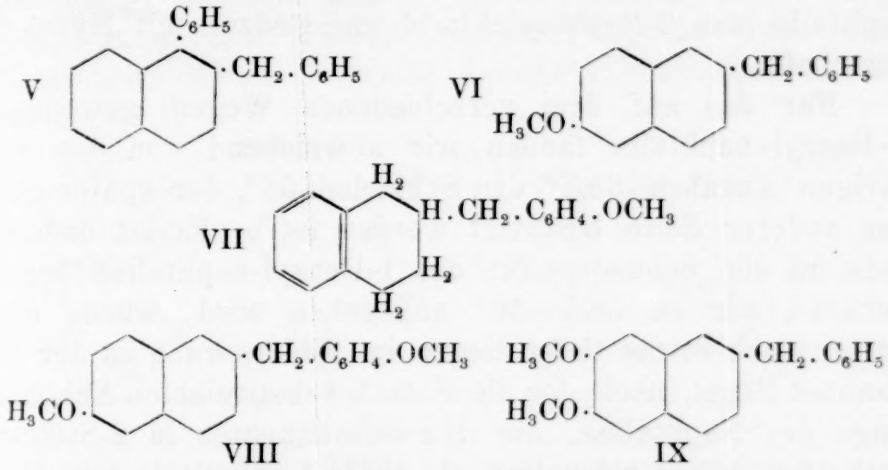
2-(4-Methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetralin (VII) aus β-Benzoylpropionsäure und Anisaldehyd[1]);

---

[1]) Seine Dehydrierung zu 2-(4-Methoxy-benzyl)-naphtalin mißlang uns beim 1. Ansatz aus unbekannter Ursache. Wegen Materialmangels konnten wir den Versuch noch nicht wiederholen.

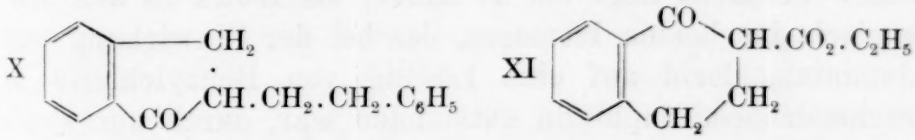
2-(4-Methoxy-benzyl)-7-methoxy-naphtalin (VIII) aus *β*-Anisoyl-propionsäure und Anisaldehyd;

2-Benzyl-6,7-dimethoxy-naphtalin (IX) aus *β*-Veratroyl-propionsäure und Benzaldehyd.



Im einzelnen ist dazu noch folgendes zu sagen:

1. Die *Cyclisierung der α, β-Dibenzyl-propionsäure* (IIa) ist vor uns bereits von H. Leuchs[1]) und von J. v. Braun[2]) untersucht worden. Sie könnte statt zu 2-Benzyl-1-oxo-tetralin (IIIa) auch zu 2-(*ω*-Phenyl-äthyl)-1-oxo-hydrinden (X) führen. Leuchs und Grunow haben deshalb das Tetralon IIIa aus der Natriumverbindung des 1-Oxo-tetralin-2-carbonsäure-esters (XI) und Benzylchlorid aufgebaut, seine Identität mit dem Cyclisierungsprodukt aus *α, β*-Dibenzyl-propionsäure festgestellt und dadurch die Konstitution des letzteren bewiesen.



Unabhängig davon ergibt sie sich auch aus unseren Versuchen, nach denen die bicyclischen Ketone aus *α, β*- und aus *β, β*-Dibenzyl-propionsäure bei der Reduktion dasselbe 2-Benzyl-1,2,3,4-tetralin liefern. Die Konstitution des letzteren ist auf der einen Seite durch seine Bildung aus

[1]) B. **61**, 144 (1927).
[2]) B. **61**, 441 (1927).

β,β-Dibenzyl-propionsäure gesichert, auf der andern Seite durch seine Dehydrierung zu β-Benzyl-naphtalin. Ein zuverlässig reines Vergleichspräparat von diesem hat uns Herr Dr. Rudolf Manteuffel durch Reduktion von 2-Benzoyl-naphtalin (aus 2-Naphtoylchlorid und Benzol) mit Hydrazin verschafft.

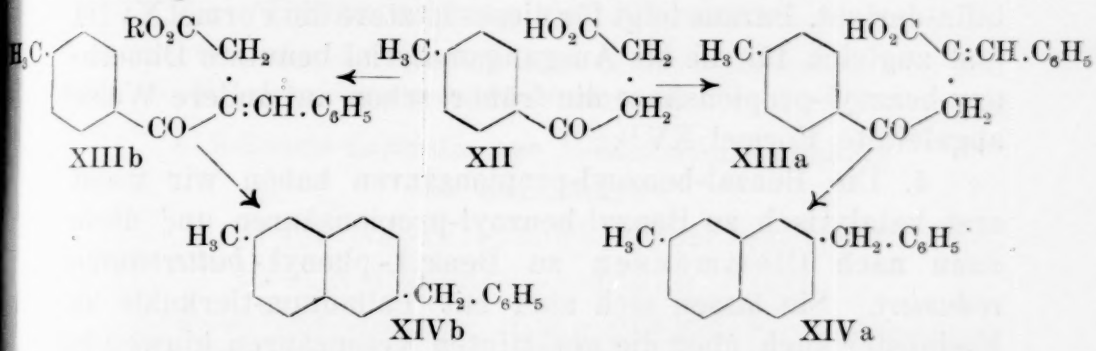
Für das auf drei verschiedenen Wegen gewonnene 2-Benzyl-naphtalin fanden wir abweichend von den bisherigen Angaben (35,5°) den Schmelzp. 58°, der später auch von anderer Seite bestätigt worden ist[1]). Er ist dadurch nahe an den Schmelzpunkt des 1-Benzyl-naphtalins herangerückt, der zu 58,5—59° angegeben wird, würde aber immer noch etwas tiefer liegen im Widerspruch zu der bekannten Regel, nach der die einfach substituierten Abkömmlinge des Naphtalins, die den Substituenten in 2-Stellung enthalten, höher schmelzen als die in 1 substituierten. Herr Dr. Manteuffel hat deshalb auch reines *1-Benzoyl-naphtalin* (aus 1-Naphtoylchlorid und Benzol) mit Hydrazinhydrat reduziert und so zuverlässig reines *1-Benzyl-naphtalin* gewonnen. Seinen Schmelzpunkt fand er bei 57,5—58°, also vollkommen übereinstimmend mit dem Schmelzpunkt des 2-Benzyl-naphtalins. Ein Gemisch aus beiden schmolz aber bei fast derselben Temperatur (34—36°), die bisher als Schmelzpunkt des 2-Benzyl-naphtalins galt. Wir vermuten deshalb, daß auch das von Roux für seine Bestimmung benutzte Präparat von 2-Benzyl-naphtalin noch 1-Benzyl-naphtalin enthielt. Dieser Verdacht liegt um so näher, als Roux es aus dem Gemisch der beiden Isomeren, das bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid auf eine Lösung von Benzylchlorid in geschmolzenem Naphtalin entstanden war, durch nur zweimalige Krystallisation aus Alkohol gewonnen hatte[2]).

2. Die beiden von uns eingeschlagenen Wege zur Synthese von 2-Benzylnaphtalinen führen nicht immer wie im einfachsten Fall zu demselben Endprodukt, sondern — bei Anwendung von kernsubstituierten Benzoylpropionsäuren —

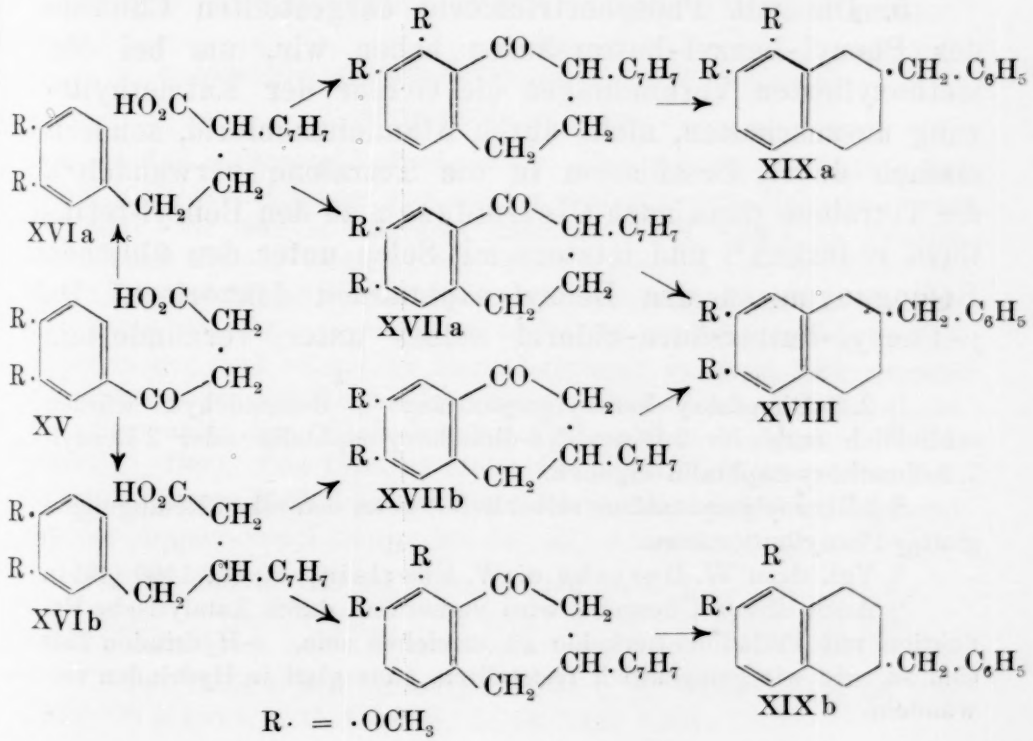
[1]) Vorliegende Untersuchung wurde bereits im Juli 1935 abgeschlossen.

[2]) A. ch. [6] **12**, 323 (1887).

häufig zu 2 Isomeren: aus 4-Methyl-benzoylpropionsäure (XII) und Benzaldehyd kann man sowohl 2-Methyl-7-benzyl-naphtalin (XIVa) wie 2-Methyl-6-benzyl-naphtalin (XIVb) gewinnen, je nachdem man sie durch Acetanhydrid zu Toluylcrotonlacton bzw. Tolacyl-zimtsäure (XIIIa) oder durch Natriumäthylat zu β-Benzal-4-methyl-benzoylpropionsäure vereinigt:



3. Bei der *Cyclisierung der beiden Benzyl-(dimethoxyphenyl)-buttersäuren XVIa und XVIb aus β-Veratroyl-propionsäure (XV) und Benzaldehyd* könnte der Ring entweder in 4-Stellung oder in 2-Stellung zu einem Methoxyl ge-



schlossen werden. Ringschluß zur 4-Stellung würde beidemal schließlich zu demselben 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-naphtalin XVIII führen, Ringschluß zur 2-Stellung von der α-Benzylverbindung XVIa zu 2-Benzyl-7,8-dimethoxy-naphtalin XIXa, von der β-Benzylverbindung XVIb zu 2-Benzyl-5,6-dimethoxy-naphtalin XIXb. Soweit wir bisher feststellen konnten, bildet sich beidemal dasselbe Tetralin bzw. Naphtalin-derivat. Daraus folgt für dieses letztere die Formel XVIII und zugleich für die als Ausgangsmaterial benutzte Dimethoxy-benzoyl-propionsäure die früher schon auf andere Weise abgeleitete Formel XV[1]).

4. Die Benzal-benzoyl-propionsäuren haben wir meist erst katalytisch zu Benzyl-benzoyl-propionsäuren und diese dann nach Clemmensen zu Benzyl-phenyl-*buttersäuren reduziert.* Sie lassen sich aber mit Palladium-tierkohle in Essigester auch über die gesättigten Ketonsäuren hinweg in einem Ansatz bis zu den carbonylfreien Säuren hydrieren[2]). Man kann auf diese Weise sogar unmittelbar von den Benzal-aryl-crotonlactonen, ohne sie vorher zu den Phenacyl-zimtsäuren aufzuspalten, zu den Benzyl-aryl-buttersäuren kommen.

5. Die mit Phosphortrichlorid dargestellten Chloride der Phenyl-benzyl-buttersäuren haben wir, um bei den methoxylierten Verbindungen die Gefahr der Entmethylierung auszuschalten, nicht durch Aluminiumchlorid, sondern einfach durch Destillation in die Tetralone verwandelt[3]), die Tetralone dann nach Clemmensen zu den Benzyl-tetralinen reduziert[4]) und letztere mit Selen unter den üblichen Bedingungen zu den Benzyl-naphtalinen dehydriert. Da γ-Phenyl-buttersäure-chlorid selbst unter vermindertem

[1]) 2, 3-Dimethoxy-benzoylpropionsäure + Benzaldehyd würden schließlich entweder 2-Benzyl-5,6-dimethoxy-naphtalin oder 2-Benzyl-7,8-dimethoxy-naphtalin ergeben.

[2]) β-Benzoylpropionsäure selbst liefert unter denselben Bedingungen glatt γ-Phenylbuttersäure.

[3]) Vgl. dazu W. Borsche u. W. Eberlein, B. **47**, 1460 (1914).

[4]) Auch dieser Übergang wird vermutlich durch katalytische Reduktion mit Palladium-tierkohle zu erreichen sein. α-Hydrindon läßt sich so, wie wir gelegentlich feststellten, ganz glatt in Hydrinden verwandeln.

Druck unzersetzt destilliert, ist die Zersetzlichkeit der γ-Phenyl-benzyl-buttersäure-chloride unter den gleichen Umständen augenscheinlich eine Folge der „Substitution in der Seitenkette", die sich auch in andern ähnlichen Fällen als förderlich für die Angliederung weiterer Ringe an einen Benzolkern erwiesen hat [1]).

Beschreibung der Versuche.

Die Versuche sind, so weit nicht anders angegeben, mit 0,1 Mol oder 0,01 Mol des Ausgangsmaterials angesetzt.

I. 2-Benzyl-naphtalin aus β-Benzoyl-propionsäure und Benzaldehyd.

A. Über Benzal-phenyl-crotonlacton bzw. α-Phenacyl-zimtsäure (Ia).

α-Phenacyl-hydrozimtsäure: 10,64 g (0,04 Mol) Phenacyl-zimtsäure werden in 250 ccm Essigester mit Palladium-tierkohle (aus 0,1 g Palladiumchlorür) und Wasserstoff geschüttelt, bis ein Mol von letzterem verbraucht ist. Beim Abdestillieren des Essigesters hinterbleibt die Säure als farbloser Syrup, der schnell durchkrystallisiert.

21,5 mg Subst.: 60,0 mg CO_2. 11,8 mg H_2O.

$C_{17}H_{16}O_3$ Ber. C 76,07 H 6,01 Gef. C 76,11 H 6,14.

α-Benzyl-γ-phenyl-buttersäure (α, β-Dibenzyl-propionsäure) (IIa).

a) *Aus α-Phenacyl-hydrozimtsäure*: Eine Lösung von 2,68 g der Säure in 30 ccm Methanol wird mit 6 g amalgamiertem Zink und 25 ccm Salzsäure, die man in mehreren Anteilen zusetzt, 6 Stunden gekocht, danach mit Wasser verdünnt und durch Einengen vom Methanol befreit. Dem Rückstand entzieht man das Reaktionsprodukt, ein Gemisch von Säure und Ester, durch Methylenchlorid oder Chloroform, da sich Äther in der stark salzsauren Zinkchloridlauge zu leicht löst, verseift durch Erwärmen mit 20 ccm 1n-wäßrig-methanolischer Kalilauge und destilliert nach dem Trocknen über Chlorcalcium im Hochv. Siedepunkt$_{1\ mm}$ 198°. Das Destillat bildet ein farbloses Öl, das beim Verreiben mit etwas Methylenchlorid erstarrt und danach übereinstimmend mit der Angabe von Leuchs bei 54—55° schmilzt.

25,8 mg Subst.: 75,1 mg CO_2, 16,1 mg H_2O.

$C_{17}H_{18}O_2$ Ber. C 80,27 H 7,13 Gef. C 79,92 H 6,98.

[1]) Vgl. dazu z. B. F. Krollpfeiffer u. W. Schäfer, B. **56**, 620 (1923); F. Mayer u. G. Stamm, B. **56**, 1424 (1923).

b) *Aus α-Phenacyl-zimtsäure*[1]: Hydriert man 2,66 g reinster Phenacyl-zimtsäure in 65 ccm reinstem Essigester mit einem aus 0,25 g Tierkohle und 0,1 g Palladiumchlorür bereiteten Katalysator bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme, so werden etwa 700 ccm davon verbraucht. Das Reduktionsprodukt erweist sich durch seinen Siedepunkt (198° bei 1 mm) und den Schmelzpunkt des erstarrten Destillates (53—54°) als reine α,β-Dibenzyl-propionsäure.

c) *Aus Benzal-phenyl-crotonlacton*: 2,5 g des Lactons in 200 ccm Essigester absorbierten bei der Hydrierung 660 ccm Wasserstoff. Der Rückstand vom Abtreiben des Essigesters destillierte im Hochv. von 160° bis gegen 200°. Das Destillat löste sich glatt in kalter Sodalauge, erstarrte beim Impfen mit α,β-Dibenzyl-propionsäure krystallin und gab die normale Ausbeute an 2-Benzyl-1-oxo-tetralin.

2-Benzyl-1-oxo-tetralin (IIIa).

5,12 g (0,02 Mol) α,β-Dibenzyl-propionsäure wurden einige Stunden mit 10 g Phosphortrichlorid auf dem Wasserbad erwärmt, danach das überschüssige Trichlorid i. V. abgetrieben, das rohe Säurechlorid durch Aufnehmen mit Chloroform von der phosphorigen Säure getrennt und i. V. erhitzt. Dabei entwich unter lebhaftem Aufschäumen Chlorwasserstoff. Dann ging das Tetralon als grünlich-gelbes Öl über. Es wurde in Chloroform gelöst, durch Waschen mit Wasser und Sodalauge entsäuert und destilliert. Siedepunkt$_{1\ mm}$ 176°. Das Destillat war farblos und schmolz nach dem Erstarren bei 53—54° (Leuchs, a. a. O. 53—54,5°). Ausbeute 70—80 Proc. d. Th.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Aus Methanol derbe, orangerote Krystalle vom Schmelzp. 198—199°.

$C_{23}H_{20}O_4N_4$ Ber. N 13,49 Gef. N 13,66.

Bei der Reduktion nach Clemmensen (Ausführung vgl. oben!) liefert das Tetralon *2-Benzyl-tetralin*, ein farbloses Öl vom Siedepunkt$_{13\ mm}$ 195°, wie ihn auch J. v. Braun a. a. O. für sein Präparat angibt.

2-Benzyl-naphtalin (IV).

2,22 g des vorigen werden mit 5 g Selen 36 Stunden auf 280—300° erhitzt. Die Schmelze wird nach dem Zer-

[1]) *Vorversuch*: 1,87 g β-Benzoyl-propionsäure in 100 ccm Essigester verbrauchten 500 ccm Wasserstoff. Siedepunkt$_{1\ mm}$ des Reduktionsproduktes 125°, Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Methanol oder Petroläther 51—52°, wie für *γ-Phenyl-buttersäure* angegeben.

kleinern mit Äther ausgezogen, der Auszug mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und der Rückstand vom Entäthern i. Hochv. übergetrieben. Das Destillat, ein bräunliches Öl, erstarrt beim Erkalten und krystallisiert aus Methanol in farblosen, schiefwinkligen Prismen vom bleibenden Schmelzp. 58°, die bei langsamer Ausscheidung leicht eine Kantenlänge von 0,5 cm erreichen.

4,042 mg Subst.: 13,85 mg CO_2, 2,30 mg H_2O.

$C_{17}H_{14}$ Ber. C 93,53 H 6,47 Gef. C 93,45 H 6,64.

1-Phenyl-2-benzyl-naphtalin.

In eine Grignard-Lösung aus 3,12 g Brombenzol und 0,48 g Magnesium wird die ätherische Lösung von 2,36 g 2-Benzyl-tetralon getropft und nach erfolgter Umsetzung wie üblich aufgearbeitet. Das dabei erhaltene rohe *1-Phenyl-2-benzyl-1-oxy-tetralol* wird ohne weitere Reinigung mit 5 g Selen zu 1-Phenyl-2-benzyl-naphtalin dehydriert, das nach der Destillation i. V. aus Methanol in langen, farblosen, bei 87—88° schmelzenden Nadeln krystallisiert.

21,0 mg Subst.: 72,4 mg CO_2, 11,7 mg H_2O.

$C_{23}H_{18}$ Ber. C 93,83 H 6,16 Gef. C 94,03 H 6,23.

B. Über β-Benzal-β-benzoyl-propionsäure (Ib).

3-Benzyl-1-oxo-tetralin (IIIb).

5,12 g (0,02 Mol) β,β-Dibenzyl-propionsäure vom Schmelzpunkt 84—85°, gewonnen durch Reduktion von β-Benzyl-β-benzoyl-propionsäure nach Clemmensen[1]), ergaben bei der Cyclisierung durch Destillation des Säurechlorids das Keton als gelbliches, schwerflüssiges Öl vom Siedep.$_{1\,mm}$ um 170°, das auch nach mehrmaliger Wiederholung der Destillation nicht erstarrte.

23,4 mg Subst.: 74,2 mg CO_2, 14,4 mg H_2O.

$C_{17}H_{16}O$ Ber. C 86,40 H 6,83 Gef. C 86,48 H 6,88.

Sein *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* kommt aus Chloroform + Methanol in rotgelben, bei 220° schmelzenden Krystallen heraus.

$C_{23}H_{20}O_4N_4$ Ber. N 13,49 Gef. N 13,47.

Nach der Reduktion zum Tetralin lieferte es bei der

[1]) Borsche, a. a. O.

Dehydrierung *2-Benzyl-naphtalin* vom Schmelzp. 57—58° in derselben Ausbeute wie das Isomere.

C. 2-Benzyl-naphtalin aus 2-Benzoyl-naphtalin[1]).

1,16 g (0,005 Mol) 2-Benzoyl-naphtalin (aus reiner β-Naphtoesäure durch Kondensation ihres Chlorids mit Benzol; Schmelzp. 83°) wurden mit 3 g Hydrazinhydrat 24 Stunden auf 220—230° erhitzt. Nach dem Erkalten enthielt das Rohr eine wäßrige Flüssigkeit, auf der farblose Öltropfen (1,05 g) schwammen. Sie erstarrten beim Impfen mit 2-Benzyl-naphtalin sofort, schmolzen roh bei 53—55°, nach der Destillation im Hochv. und dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 58° wie die beiden 2-Benzyl-naphtalin-präparate andrer Herkunft, mit denen sie auch in ihren sonstigen Eigenschaften übereinstimmten.

26,70 mg Subst.: 91,37 mg CO_2, 15,73 mg H_2O.

$C_{17}H_{14}$ Ber. C 93,53 H 6,47 Gef. C 93,33 H 6,59.

Pikrat: Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmelzp. 93°, übereinstimmend mit den Angaben des Schrifttums.

1-Benzyl-naphtalin aus 1-Benzoyl-naphtalin[1]).

Wir führten den Versuch wie vorher mit 1,16 g 1-Benzoyl-naphtalin (aus reiner α-Naphtoesäure; Schmelzp. 76—77°) durch, erhitzten aber nur auf 185—190°. Das Reaktionsprodukt (1,05 g) bildete ein bräunlich-gelbes, nach dem Impfen schmierig erstarrendes Öl. Es wurde in Äther gelöst, mit 2n-Salzsäure gewaschen und nach dem Trocknen destilliert (Siedep.$_{2\,mm}$ 148—150°). Das Destillat wurde nach dem Festwerden durch Verreiben mit etwas kaltem Methanol und scharfes Absaugen von flüssig gebliebenen Anteilen befreit (das in ihnen gelöste 1-Benzyl-naphtalin kann als Pikrat abgeschieden werden!). Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bildete es große Blätter vom Schmelzpunkt 57,5—58°. Ausbeute 0,6 g.

22,10 mg Subst.: 75,91 mg CO_2, 12,72 mg H_2O.

$C_{17}H_{14}$ Ber. C 93,53 H 6,47 Gef. C 93,68 H 6,44.

Den Schmelzpunkt des 1-Benzyl-naphtalin-pikrats fanden wir bei 103—104°, etwas höher als K. Elbs, der 100° angibt[2]).

II. 2-Benzyl-7-methoxy-naphtalin (VI).

Benzal-(4-methoxy-phenyl)-crotonlacton: 23 g Natriumsalz der β-Anisoyl-propionsäure[3]) werden mit 12 g Benzaldehyd und 23 g Acetan-

[1]) Nach Versuchen von Dr. Rudolf Manteuffel.

[2]) J. pr. (2) **35**, 504 (1887).

[3]) Über ihre Darstellung vgl. Bargellini u. Giua, C. **1912**, I, 1555.

hydrid 6 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lacton abgesaugt und zweimal mit je 40 ccm Methanol ausgekocht. Ausbeute 20—21 g. Aus Essigester krystallisiert es in grünstichig gelben Nadeln vom Schmelzp. 176—177°.

22,5 mg Subst.: 61,1 mg CO_2, 10,1 mg H_2O.

$C_{18}H_{14}O_3$ Ber. C 77,67 H 5,07 Gef. C 77,69 H 5,02.

α-(4-Methoxy-phenacyl)-zimtsäure.

28 g des Lactons werden in 300 ccm heißen Methanols aufgeschlämmt, in eine heiße Lösung von 30 g Soda in 90 ccm Wasser eingetragen und 5 Stunden gekocht. Dann destilliert man den größten Teil des Methanols ab, verdünnt die klare Restlösung mit 100 ccm Wasser und fällt mit 110 ccm 2n-Salzsäure die Säure. Sie krystallisiert aus Essigester in gelblichen, verfilzten Nädelchen vom Schmelzp. 171°. Ausbeute quantitativ.

21,0 mg Subst.: 56,0 mg CO_2, 10,4 mg H_2O.

$C_{18}H_{16}O_4$ Ber. C 72,94 H 5,44 Gef. C 72,73 H 5,54.

α-(4-Methoxy-phenacyl)-hydrozimtsäure.

5,92 g (0,02 Mol) 4-Methoxy-phenacyl-zimtsäure werden in 200 ccm Essigester hydriert, bis sie etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff aufgenommen haben. Dann wird trotz weiteren Wasserstoffverbrauches unterbrochen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand setzt sich aus Methanol in farblosen Krystallen vom Schmelzp. 132° ab.

26,3 mg Subst.: 70,1 mg CO_2, 13,4 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_4$ Ber. C 72,46 H 6,08 Gef. C 72,69 H 6,08.

α-Benzyl-γ-(4-methoxyphenyl)-buttersäure[1].

Diese Säure entsteht aus der gesättigten Ketonsäure bei der Reduktion nach Clemmensen in einer Ausbeute von 85 Proc. der Th. Siedep.$_{1\ mm}$ um 200°. Das Destillat, ein kaum gefärbtes Öl, erstarrt erst nach einigen Tagen und schmilzt dann nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 77°.

31,8 mg Subst.: 88,6 mg CO_2, 20,0 mg H_2O.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,01 H 7,09 Gef. C 75,99 H 7,03.

[1]) *γ-(4-Methoxy-phenyl)-buttersäure* selbst entsteht sehr glatt, wenn man 2,1 g γ-(4-Methoxy-phenyl)-γ-oxo-buttersäure in 100 ccm Essigester bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme mit Palladium-tierkohle hydriert. Sie erstarrt nach der Destillation i. Hochv. grob krystallin und schmilzt dann bei 53—55°.

25,1 mg Subst.: 62,6 mg CO_2, 16,1 mg H_2O.

$C_{11}H_{14}O_3$ Ber. C 68,00 H 7,26 Gef. C 68,02 H 7,17.

Das cyclische Keton daraus,

2-Benzyl-7-methoxy-1-oxo-tetralin,

Siedep.$_{2\,mm}$ 202—204°, erstarrt nach der Destillation sofort und krystallisiert aus Methanol in langen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 120—121°. Ausbeute über 80 Proc. d. Th.

25,6 mg Subst.: 75,9 mg CO_2, 12,9 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_2$ Ber. C 81,16 H 6,81 Gef. C 80,86 H 7,09.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Orangefarbene Krystalle vom Schmelzpunkt 223° (aus Chloroform + Methanol).

$C_{24}H_{22}O_5N_4$ Ber. N 12,55 Gef. N 12,75.

2-Benzyl-7-methoxy-naphtalin (VI).

5,3 g (0,02 Mol) des Tetralons werden nach Clemmensen reduziert und 2,48 g des Tetralins, eines farblosen Öles vom Siedepunkt$_{1\,mm}$ 182—184°, mit 12 g Selen dehydriert. Das rohe *2-Benzyl-7-methoxy-naphtalin*, ein schwach gelbgrün fluorescierendes Öl, verwandelt sich nach zweimaliger Destillation i. Hochv. beim Aufbewahren allmählich in einen Krystallbrei (1,7 g). Nach dem Umlösen aus Methanol bildet es farblose Blättchen vom Schmelzp. 75,5.

25,8 mg Subst.: 82,2 mg CO_2, 15,3 mg H_2O.

$C_{18}H_{16}O$ Ber. C 87,05 H 6,50 Gef. C 86,98 H 6,63.

Es vereinigt sich mit Pikrinsäure zu einem dunkelgelben, gut krystallisierenden *Pikrat* vom Schmelzp. 92—93°.

III. 2-(4-Methoxy-benzyl)-tetralin (VII).

α-Anisal-γ-phenyl-γ-oxo-buttersäure: Sie wird wie das Isomere durch Aufspaltung des zugehörigen ungesättigten Lactons[1]) mit wäßrig-alkoholischer Natrium-carbonat-lösung erhalten, krystallisiert aus Methanol in gelblich-weißen Nädelchen und schmilzt bei 179°.

20,5 mg Subst.: 54,9 mg CO_2, 9,8 mg H_2O.

$C_{18}H_{16}O_4$ Ber. C 72,94 H 5,44 Gef. C 73,04 H 5,34.

α-(4-Methoxy-benzyl)-γ-phenyl-buttersäure: Zu ihrer Darstellung haben wir die ungesättigte Ketonsäure über die gesättigte hinweg soweit wie möglich katalytisch reduziert und das so erhaltene Gemisch verschiedener Stoffe nach Clemmensen nachreduziert. Aus einem Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther erhielten wir sie in farblosen, derben Krystallen vom Schmelzp. 87°.

22,2 mg Subst.: 61,9 mg CO_2, 13,4 mg H_2O.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,01 H 7,09 Gef. C 76,01 H 6,75.

---

[1]) Anisal-phenyl-crotonlacton (Borsche, a. a. O.).

2-(4-Methoxy-benzyl)-1-oxo-tetralin: Es siedet unter 1 mm bei 185°, und krystallisiert aus Methanol in farblosen, bei 65° schmelzenden Blättchen.

22,7 mg Subst.: 67,7 mg CO_2, 14,1 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_2$ Ber. C 81,16 H 6,81 Gef. C 81,34 H 6,94.

Das zugehörige *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* bildet rote Tafeln vom Schmelzp. 195°.

$C_{24}H_{22}O_5N_4$ Ber. N 12,55 Gef. N 12,88.

2-(4-Methoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetralin: Farblose Blättchen vom Schmelzp. 69° (aus Methanol).

27,6 mg Subst.: 86,6 mg CO_2, 19,3 mg H_2O. — 3,41 mg Subst.: 3,14 mg AgJ.

$C_{18}H_{20}O$	Ber.	C 85,66	H 7,99	OCH_3	12,30
	Gef.	„ 85,57	„ 7,82	„	12,70.

2-(4-Oxy-benzyl)-naphtalin aus 2-Naphtoyl-chlorid und Anisol: Da uns die Dehydrierung des 2-(4-Methoxy-benzyl)-tetralins beim ersten Ansatz nicht gelungen war und wir ihn wegen Materialmangels nicht ohne weiteres wiederholen konnten, hat Herr Dr. Manteuffel versucht, *2-(4-Methoxy-benzyl)-naphtalin* durch Reduktion des kurz vorher von Masao Migita[1]) beschriebenen „2-Anisoyl-naphtalins" mit Hydrazin zu gewinnen. Statt seiner erhielt er dabei aber *2-(4-Oxy-benzyl)-naphtalin*.

Vermutlich liegt infolge der entmethylierenden Wirkung des Aluminiumchlorids bereits in dem Kondensationsprodukt aus 2-Naphtoyl-chlorid und Anisol das Phenolketon vor, das sich in seiner Zusammensetzung von seinem Methyläther kaum unterscheidet:

$C_{17}H_{11}O.OCH_3$ C 82,41 H 5,38 $C_{17}H_{11}O.OH$ C 82,23 H 4,88.

Wir sind dem aber nicht weiter nachgegangen.

5,73 g (0,03 Mol) 2-Naphtoyl-chlorid und 6 g Anisol, die mit 30 ccm Schwefelkohlenstoff verdünnt waren, reagierten auch bei sehr vorsichtigem Eintragen von 4 g Aluminiumchlorid unter Aufschäumen und stürmischer Gasentwicklung miteinander. Das Gemisch blieb 2 Stunden bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde es 2 Stunden gelinde erwärmt, wie üblich aufgearbeitet und von allen flüchtigen Bestandteilen durch Destillation mit Wasserdampf befreit. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, wurde in Chloroform gelöst und durch Waschen mit sehr verdünnter Sodalauge entsäuert. Er erstarrte danach krystallin und bildete nach dem Umkrystallisieren aus Methanol farblose Nadeln vom Schmelzp. 93—94°, den auch Masao Migita[1]) beobachtete.

1,3 g (0,005 Mol) davon wurden mit 2 ccm Alkohol und 2 g Hydrazinhydrat 24 Stunden auf 180—190° erhitzt. Danach fällte Wasser aus dem Reaktionsprodukt, einer klaren, gelblichen Flüssigkeit, ein Öl,

[1]) C. **1933**, I, 1618.

dessen ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet wurde. Nach dem Abtreiben des Äthers erstarrte der Stoff allmählich. Er wurde durch fraktioniertes Fällen einer methanolischen Lösung mit Wasser vorgereinigt und darauf durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Hexan in langen farblosen Nadeln vom bleibenden Schmelzp. 98° erhalten.

4,129 mg, 5,185 mg (anderes Präparat) Subst.: 13,190 mg, 16,56 mg CO_2, 2,23 mg, 2,78 mg H_2O.

$C_{17}H_{14}O$ Ber. C 87,14 H 6,03. Gef. C 87,12, 87,10 H 6,04, 6,00.

In beiden Präparaten war durch Methoxylbestimmungen nach Vieböck kein Methoxyl nachzuweisen. Übereinstimmend damit lösten sie sich glatt in verdünnter Natronlauge.

2-(4-Oxy-benzyl)-naphtalin-pikrat scheidet sich in dicht verfilzten gelben Nädelchen aus, wenn man beide Stoffe in Methanol zusammenbringt. Sie schmelzen bei 125—126°.

IV. 2-(4-Methoxybenzyl)-7-methoxy-naphtalin (VIII).

Anisal-(4-methoxy-phenyl)-crotonlacton und α-(4-Methoxy-phenacyl)-4-methoxy-zimtsäure.

Man erhitzt 23 g β-anisoyl-propionsaures Natrium mit 14 g Anisaldehyd und 23 g Acetanhydrid 6 Stunden auf dem Wasserbad. Das Rohlacton wird durch mehrfaches Auskochen mit Methanol gereinigt. Es krystallisiert aus Eisessig in gelben Tafeln vom Schmelzp. 175—176°.

27,0 mg Subst.: 73,4 mg CO_2, 12,6 mg H_2O.

$C_{19}H_{16}O_4$ Ber. C 74,00 H 5,23 Gef. C 74,14 H 5,23.

Durch mehrtägiges Kochen mit einer wäßrig-methanolischen Lösung von Natriumcarbonat wird es zur zugehörigen Zimtsäure aufgespalten, die nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 191° schmilzt.

25,5 mg Subst.: 65,35 mg CO_2, 13,0 mg H_2O.

$C_{19}H_{18}O_5$ Ber. C 69,92 H 5,56 Gef. C 69,90 H 5,70.

α-(4-Methoxy-benzyl)-γ-(4-methoxy-phenyl)-buttersäure

haben wir durch zweistufige Reduktion von 16,3 g (0,05 Mol) Methoxyphenacyl-methoxy-zimtsäure dargestellt, ohne die Hydrozimtsäure in reinem Zustand abzuscheiden. Sie löst sich leicht schon in kaltem Alkohol. Aus Essigester krystallisiert sie in farblosen, derben, in Drusen zusammenstehenden Prismen vom Schmelzp. 112°. Ausbeute 10 g.

21,4 mg Subst.: 57,1 mg CO_2, 13,0 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}O_4$ Ber. C 72,56 H 7,05 Gef. C 72,77 H 6,79.

2-(4-Methoxy-benzyl)-7-methoxy-1-oxo-tetralin.

Ein Ansatz mit 6,3 g (0,02 Mol) (Methoxy-benzyl)-(methoxy-phenyl)-buttersäure und 15 ccm Phosphortrichlorid hat uns 5 g (85 Proc. d. Th.)

des bicyclischen Ketons vom Siedep.$_{1\ mm}$ 233—236° geliefert. Das Destillat erstarrte sofort und krystallisierte aus Methanol in farblosen, stark glänzenden Blättchen vom Schmelzp. 90,5°.

24,2 mg Subst.: 68,4 mg CO_2, 14,27 mg H_2O.

$C_{19}H_{20}O_3$ Ber. C 76,97 H 6,89 Gef. C 77,09 H 6,60.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Orangerote, radial zusammenstehende, dünne Prismen, die bei 200° schmolzen.

$C_{25}H_{24}O_6N_7$ Ber. N 11,76 Gef. N 11,82.

2-(4-Methoxy-benzyl)-7-methoxy-naphtalin (VIII).

3 g des Tetralons wurden nach Clemmensen reduziert, i. Hochv. destilliert (Siedep.$_{1\ mm}$ 190—194°) und mit 15 g Selen bei 280—300° dehydriert. Nach dem Erkalten hatte sich der größte Teil des Naphtalins als weiße Krystallmasse auf dem Selen abgeschieden, der Rest wurde letzterem nach dem Pulverisieren durch Äther entzogen und die Gesamtmenge (1,1 g) aus Methanol umkrystallisiert, aus dem es in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 121,5° herauskam.

24,1, 1,715 mg Subst.: 74,4, 5,16 mg CO_2, 14,2, 1,005 mg H_2O.

$C_{19}H_{18}O_2$ Ber. C 81,98 H 6,52 Gef. C 81,82, 81,85 H 6,41, 6,56.

V. 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-naphtalin (IX) aus β-Veratroyl-propionsäure und Benzaldehyd.

A. Über α-Benzal-β-veratroyl-propionsäure.

Benzal-3,4-dimethoxy-phenyl-crotonlacton: 26 g β-veratroyl-propionsaures gut getrocknetes und pulverisiertes Natrium[1]) werden mit 12 g Benzaldehyd und 26 g Acetanhydrid 24 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt, ein dunkelgelber Krystallkuchen, wird nach dem Zerkleinern einigemal mit Methanol ausgekocht und danach mit Chloroform aus der Hülse extrahiert. Aus Essigester krystallisiert es in gelben Tafeln mit stark glänzenden Flächen und dem Schmelzpunkt 139—140°.

23,6 mg Subst.: 64,0 mg CO_2, 11,0 mg H_2O.

$C_{19}H_{16}O_4$ Ber. C 73,99 H 5,23 Gef. C 73,96 H 5,33[2]).

[1]) Über β-Veratroyl-propionsäure vgl. Bargellini u. Gina, a. a. O.; R. D. Haworth u. Mavin, C. **1932**, II, 869.

[2]) Auf dieselbe Weise haben wir dargestellt:

Anisal-(3,4-dimethoxy-phenyl)-crotonlacton, aus Essigester bräunlichgelbe Kryställchen vom Schmelzp. 146,5—147°.

$C_{20}H_{18}O_5$ Ber. C 70,98 H 5,36 Gef. C 71,28 H 5,35.

Piperonyliden-(3,4-dimethoxy-phenyl)-crotonlacton, aus Eisessig feine, gelbe Nadeln vom Schmelzp. 229°.

$C_{20}H_{20}O_6$ Ber. C 68,16 H 4,58 Gef. C 68,45 H 4,88.

α-(3,4-Dimethoxy-phenacyl)-zimtsäure: Sie entsteht aus dem Lacton bei der Aufspaltung mit kochender wäßrig-methanolischer Sodalösung, ist schwer löslich in den meisten der üblichen organischen Lösungsmittel und wird als gelblich weißes Pulver vom Schmelzp. 212° erhalten, wenn man das Rohprodukt mit Aceton aus der Hülse extrahiert.

26,2 mg Subst.: 63,3 mg CO_2, 13,0 mg H_2O.

$C_{19}H_{18}O_5$ Ber. C 69,91 H 5,56 Gef. C 69,67 H 5,47.

Trägt man dagegen 3,3 g des pulverisierten Lactons anteilsweise in eine siedend heiße Lösung von 0,23 g Natrium in 25 ccm absoluten Methanols ein und versetzt dann sofort mit 6 ccm 2n-Salzsäure, so erhält man *α-(3,4-Dimethoxy-phenacyl)-zimtsäure-methylester* in fast quantitativer Ausbeute. Er krystallisiert aus Methanol in federartig gruppierten, gelblichen Nädelchen und schmilzt bei 121—122°.

26,7 mg Subst.: 69,0 mg CO_2, 14,7 mg H_2O.

$C_{20}H_{20}O_5$ Ber. C 70,56 H 5,92 Gef. C 70,48 H 6,16.

Mit Hydrazin reagiert er erst beim Erhitzen im Bombenrohr (0,8 g, 1 ccm Methanol, 0,4 g Hydrazinhydrat, 6 Stunden auf 120—130°) unter Bildung von *4-Benzyl-6-(3',4'-dimethoxy-phenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin*. Es löst sich nur schwer in heißem Methanol und setzt sich daraus in feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 173—174° ab.

$C_{19}H_{20}O_3N_2$ Ber. C 70,33 H 6,22 N 8,63
Gef. „ 70,37 „ 6,18 „ 8,97.

α-(3,4-Dimethoxy-phenacyl)-hydrozimtsäure: Wegen der ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse der ungesättigten Säure haben wir es vorgezogen, sie als Methylester zu hydrieren (3,2 g in 100 ccm Essigester). Das Hydrierungsprodukt krystallisiert aus Methanol in farblosen, derben, würfelähnlichen Krystallen vom Schmelzp. 136—137°, die Säure daraus aus einer Mischung von Äther und Petroläther in farblosen, gebüschelten Nadeln vom Schmelzp. 140°.

24,2 mg Subst.: 61,5 mg CO_2, 10,7 mg H_2O.

$C_{19}H_{20}O_5$ Ber. C 69,48 H 6,14 Gef. C 69,31 H 6,33.

α-Benzyl-γ-(3,4-dimethoxy-phenyl)-buttersäure (*XVIa*): Diese Säure haben wir sowohl unmittelbar aus Benzal-(dimethoxy-phenyl)-crotonlacton durch katalytische Hydrierung wie aus (3,4-Dimethoxy-phenacyl)-hydrozimtsäure-methylester durch Reduktion nach Clemmensen und Verseifung gewonnen, aber auf beiden Wegen bisher nur als zähflüssiges Öl vom Siedep.$_{1\ mm}$ um 240° ohne Neigung zum Krystallisieren.

25,4 mg Subst.: 67,5 mg CO_2, 15,9 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}O_4$ Ber. C 72,57 H 7,05 Gef. C 72,47 H 7,00.

2-Benzyl-6,7-dimethoxy-1-oxo-tetralin (*XVIIa*): Siedep.$_{1\ mm}$ 220°. Das Destillat erstarrt schnell und bildet nach mehrfachem Umlösen aus Methanol farblose Krystalle vom bleibenden Schmelzp. 143°.

20,5 mg Subst.: 57,8 mg CO_2, 13,0 mg H_2O.

$C_{19}H_{20}O_3$ Ber. C 76,98 H 6,80 Gef. C 76,90 H 7,09.

Sein *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* bildet sich nur langsam und scheidet sich zunächst in öligen roten Tropfen ab, die bald erstarren und nach dem Umkrystallieren aus Chloroform + Methanol bei 227° schmelzen.

$C_{25}H_{24}O_6N_4$ Ber. N 11,76 Gef. N 11,72.

Bei der Reduktion nach Clemmensen liefert das Tetralon dasselbe *Tetralin* (XVIII) wie das 3-Benzylderivat.

B. 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-naphtalin über β-Benzal-β-veratroyl-propionsäure.

β-Benzal-β-veratroyl-propionsäure: 25,2 g β-Veratroyl-propionsäure-methylester (Schmelzp. 87—88°) und 11 g Benzaldehyd werden unter gelindem Erwärmen in 125 ccm Methanol gelöst. Zu der 30° warmen Lösung läßt man unter Umschütteln ohne Kühlung langsam eine Lösung von 2,3 g Natrium in 50 ccm Methanol tropfen. Nach 24-stündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur verdünnt man mit dem gleichen Volumen Wasser und fällt nach dem Filtrieren mit 50 ccm 2n-Salzsäure die neue Säure in allmählich erstarrenden Öltröpfchen. Sie wird durch Auskochen mit Äther von flüssig gebliebenen Anteilen befreit und schmilzt nach wiederholtem Umkrystallisieren aus wenig Methanol bei 124—126°. Ausbeute 50—60 Proc. d. Th.

21,3 mg Subst.: 54,7 mg CO_2, 10,6 mg H_2O.

$C_{19}H_{18}O_5$ Ber. C 69,91 H 5,56 Gef. C 70,04 H 5,56.

β-Benzyl-γ-(3,4-dimethoxy-phenyl)-buttersäure (*XVIb*): 3,26 g der ungesättigten Säure werden in 50 ccm Essigester mit Palladium-Tierkohle und Wasserstoff geschüttelt, bis etwas mehr als ein Mol von letzterem verbraucht ist. Die gesättigte Säure löst sich spielend leicht in den meisten organischen Lösungsmitteln. Aus Aceton + Ligroin (Siedep. 80°) scheidet sie sich bei freiwilligem Eindunsten der Lösung in derben, farblosen Krystallen ab. Mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin reagiert sie ebensowenig wie die übrigen in dieser Abhandlung erwähnten β-Benzal- und β-Benzyl-γ-ketonsäuren. Reduktion nach Clemmensen verwandelt sie in die carbonylfreie Säure XVIb, ein dickflüssiges Öl, das unter 1 mm um 220° übergeht und nicht zur Krystallisation zu bringen war.

22,1 mg Subst.: 58,6 mg CO_2, 13,5 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}O_4$ Ber. C 72,57 H 7,05 Gef. C 72,31 H 6,83.

3-Benzyl-6,7-dimethoxy-1-oxo-tetralin (*XVIIb*): Auch dieses Keton (Ausbeute aus 6,3 g Säure 4 g) haben wir noch nicht fest erhalten.

Es gibt aber ein gut krystallisierendes *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon*, das aus Methanol in roten Blättchen vom Schmelzp. 239° herauskommt.

20,2 mg Subst.: 46,8 mg CO_2, 9,2 mg H_2O. — 34,8 mg Subst.: 3,56 ccm N (23°, 765 mm).

$C_{25}H_{24}O_6N_4$	Ber.	C 63,00	H 5,08	N 11,76
	Gef.	„ 63,19	„ 5,09	„ 11,87.

2-Benzyl-6,7-dimethoxy-naphtalin (*XVIII*): Das Tetralin aus XVIIb haben wir, obgleich es nach der Destillation i. Hochv. Neigung zu krystallisieren zeigte, ohne weitere Reinigung zum Naphtalin dehydriert. Letzteres bildete nach mehrfachem Umlösen aus Methanol farblose Kryställchen vom Schmelzp. 105—106°. Ihre Lösung färbte sich mit Fe III-chlorid nicht, enthielt also keine Entmethylierungsprodukte.

4,499 mg Subst.: 13,51 mg CO_2, 2,67 mg H_2O.

$C_{19}H_{18}O_2$	Ber.	C 81,97	H 6,25	Gef. C 81,90	H 6,64.

Zum biologischen Abbau der Essigsäure.

II. Die Wirkung von Malonsäure auf den Abbau der Essigsäure durch Hefe;

von *Feodor Lynen*.

Mit 15 Figuren im Text.

[Aus dem Chem. Laboratorium der Bayer. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 22. Januar 1943.)

Die in der I. Mitteilung[1]) niedergelegten Beobachtungen hatten zu der Annahme geführt, daß die Verbrennung der *Essigsäure* in der Hefe über *Citronensäure* erfolgt, die unter bestimmten Bedingungen aus Essigsäure und *Oxalessigsäure* gebildet wird, und deren Abbau über *cis-Aconitsäure*, *Isocitronensäure*, *α-Ketoglutarsäure*, *Bernsteinsäurehalbaldehyd*, *Bernsteinsäure*, *Fumarsäure* und *Äpfelsäure* wieder zurück zur Oxalessigsäure führt. Wenn diese Vorstellung richtig ist, dann sollte es möglich sein, durch Zugabe eines spezi-

[1]) F. Lynen, A. **552**, 270 (1942).

fischen Hemmstoffes, der diese Reaktionskette an irgendeiner Stelle unterbricht, die Oxydation der Essigsäure zu unterbinden. Dies kann durch *Malonsäure* geschehen, wie im folgenden berichtet werden soll.

Die Wirkung von Malonsäure beruht, wie J. H. Quastel und W. R. Wooldridge[1]) an Coli-Bakterien entdeckten, auf einer spezifischen Hemmung der *Bernsteinsäuredehydrase*. In späteren Arbeiten wurde dann nachgewiesen, daß auch die Succinodehydrase anderer Bakterien und der tierischen Gewebe[2]) durch Malonsäure vergiftet wird.

Es galt daher zunächst zu entscheiden, ob auch die Bernsteinsäuredehydrase der *Hefe* durch Malonsäure gehemmt wird. Dies erschien vor allem im Hinblick auf eine Untersuchung von F. G. Fischer, A. Roedig und K. Rauch[3]) über die *Fumarat-Hydrase* der Hefe und ihre Stellung zur Succinodehydrase von Wichtigkeit. In dieser Arbeit wird die Vermutung ausgesprochen, daß die Fumarat-Hydrase aus der Succinodehydrase entstanden ist, also gewissermaßen eine „verdorbene" Succinodehydrase darstellt. F. G. Fischer und H. Eysenbach[4]) hatten aber schon früher beobachtet, daß Malonsäure auf die Fumarat-Hydrase ohne Einfluß ist, so daß man also erwarten sollte, daß auch die Bernsteinsäuredehydrase der Hefe durch Malonsäure nicht gehemmt wird.

Die vorliegende Untersuchung hat jedoch zum Ergebnis, daß die Dehydrase aus Hefe in den wesentlichen Punkten mit dem entsprechenden Ferment der Bakterien und der tierischen Gewebe übereinstimmt. Schon bei sehr kleinen Malonatkonzentrationen tritt eine starke Hemmung der Dehydrierungsreaktion in Erscheinung (Fig. 2). Dabei handelt es sich auch hier wieder um eine *konkurrierende Hemmung*, welche durch die Konkurrenz von Malonsäure und Bernsteinsäure um die wirksame Oberfläche des Enzyms zustande kommt. Dies hat zur Folge, daß bei gegebener

[1]) Bioch. J. **22**, 694 (1928).
[2]) J. H. Quastel u. A. H. M. Wheatley, Bioch. J. **25**, 117 (1931).
[3]) A. **552**, 203 (1942).
[4]) A. **530**, 118 (1937).

Malonatkonzentration die gleichzeitig vorhandene Bernsteinsäure die Hemmung bestimmt (Fig. 3, Tab. 1).

Acceptorversuche mit gefrorener Hefe.

Die Wirkung von Malonat auf die enzymatische Dehydrierung der Bernsteinsäure wurde mit der Thunbergschen Methylenblaumethode untersucht. Als Enzymmaterial diente Branntweinhefe von der Sinner A.-G., Karlsruhe-Grünwinkel, die durch 16-stündiges Schütteln unter Sauerstoff an Inhaltsstoffen verarmt worden war. Um die für Bernsteinsäure und Malonsäure wenig durchlässige Membran der Hefe (vgl. S. 44) zu zerstören, wurde die verarmte Hefe in flüssigen Stickstoff eingetragen. Nach etwa 5 Stunden wurde die Hefe aufgetaut und an der Zentrifuge zweimal mit dem vierfachen Volumen eisgekühlter 0,9-proc. Kochsalzlösung gründlich gewaschen. Der zentrifugierte Bodensatz (13 g) aus 20 g frischer Hefe wurde mit m/20-Phosphatpuffer vom $p_H = 7{,}5$ auf 65 ccm verdünnt. Da diese Suspension, auch ohne Substratzusatz noch ein beträchtliches Entfärbungsvermögen für Methylenblau besaß, wurde sie über Nacht im Eisschrank aufbewahrt, am nächsten Tag mit dem vierfachen Volumen Kochsalzlösung verdünnt und nach gründlichem Schütteln zentrifugiert. Die ausgeschleuderten Zelltrümmer wurden in 19 Teilen $^{m}/_{20}$-Phosphatpuffer ($p_H = 7{,}5$) aufgeschlämmt und diese Suspension zu den Versuchen verwendet.

Thunberg-Röhrchen mit Hohlstopfen (nach Keilin) wurden mit 1 ccm dieser Enzymsuspension (= 50 mg feuchte Zelltrümmer), 0,5 ccm m/5-Phosphatpuffer vom $p_H = 7{,}5$, 0,3 ccm $^{m}/_{1000}$-Methylenblau, x ccm Na-malonatlösung, y ccm Na-succinatlösung und (1,2-x-y) ccm Wasser beschickt. Gesamtvolumen: 3 ccm. Die Methylenblau- und Succinatlösung wurden in den Hohlstopfen gegeben und erst nach Temperaturausgleich im Thermostaten mit dem Inhalt des Röhrchens vermischt. Um ein Absetzen der Zelltrümmer zu verhindern, wurden die Röhrchen im Thermostaten in schräger Stellung geschüttelt. $T = 30°$.

Als *Entfärbungszeit* t wurde der Zeitpunkt einer 90-proc. Entfärbung (Vergleichsskala) notiert. In den Figuren wurde an Stelle der Entfärbungszeit die Entfärbungsgeschwindigkeit J aufgetragen, wobei die Leerentfärbungszeit t_0 (Zelltrümmer ohne Substrat) nach der Thunbergschen Formel $J = 100 \cdot \left(\frac{1}{t} - \frac{1}{t_0}\right)$ berücksichtigt wurde.

Aus Fig. 1 ist zu ersehen, daß Bernsteinsäure zum Enzym der Hefe eine große Affinität besitzt, so daß schon mit etwa $^{m}/_{200}$-Succinat die Dehydrase mit Substrat gesättigt ist.

Fig. 2 führt die Wirkung der Malonsäure vor Augen. Unter den Bedingungen des Versuchs ($^{m}/_{150}$-Bernsteinsäure) wird die Dehydrierungsreaktion bereits durch $^{m}/_{3000}$-Malonat zu etwa 70-Proc. gehemmt; bei Erhöhung der

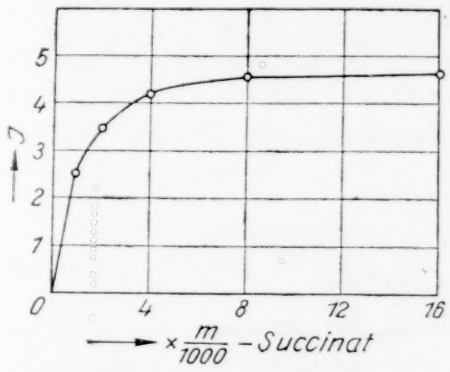


Fig. 1. *Abhängigkeit der Methylenblauentfärbung von der Succinatkonzentration.* (Ohne Malonat.)

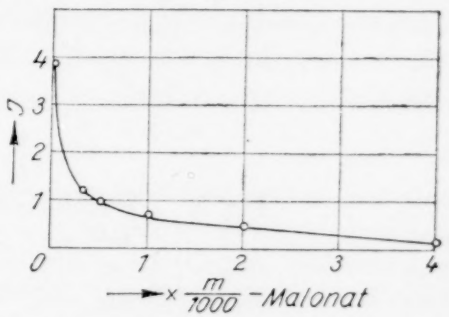


Fig. 2. *Hemmung der Succinodehydrase durch Malonat.*
Überall $\frac{m}{150}$-Na-succinat.

Malonsäurekonzentration nimmt die Hemmung zu und ist bei m/250 nahezu vollständig.

An dieser Stelle ist zu bemerken, daß das Entfärbungsvermögen der ausgewaschenen Zelltrümmer *in Abwesenheit* von Bernsteinsäure durch Malonsäure *nicht* beeinträchtigt wird. So wurde z. B. in einem Leerversuch, der aus 1 ccm Enzymsuspension, 0,5 ccm Phosphatlösung, 0,3 ccm $^{m}/_{1000}$-Methylenblau und 1,2 ccm Wasser zusammengestellt worden war, als Entfärbungszeit 76 Minuten gemessen, während ein Parallelansatz mit $^{m}/_{250}$-Malonat eine solche von 67 Minuten ergab. In einem vorhergehenden Versuch, bei dem eine konzentriertere Enzymsuspension (100 mg Zelltrümmer/ccm) in Anwendung kam, die außerdem auch noch mehr Eigendonatoren enthielt, wurden zur Entfärbung der dreifachen Farbstoffmenge (0,5 ccm $^{m}/_{500}$-MB) ohne Zusatz 15′, mit $^{m}/_{250}$-Malonat 15′ 17″ benötigt.

Daß es sich bei der Malonathemmung der Hefedehydrase, wie beim tierischen Ferment und dem Ferment der Bakterien, um eine konkurrierende Hemmung handelt, wird durch Fig. 3 und Tab. 1 bewiesen. In Kurve I (Fig. 3) wurde die Malonsäurekonzentration ($^{m}/_{300}$) konstant gehalten und die Bernsteinsäure variiert. Wie ein Vergleich mit Kurve II zeigt, die einen Parallelversuch *ohne* Malonsäure wiedergibt, ist die Hemmung bei gegebener Malonat-

konzentration vom Bernsteinsäuregehalt abhängig; bei genügend hoher Succinatkonzentration kann die Malonsäure

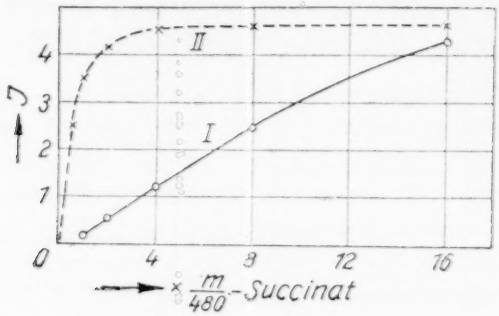


Fig. 3. *Verschiedene Mengen Bernsteinsäure mit und ohne Malonat.*
I: $\frac{m}{3000}$ - Na-malonat; II: ohne.

Tabelle 1

Malonat	← m/3000 →				
Succinat	m/480	m/240	m/120	m/60	m/30
Hemmung*)	95 %	86 %	74 %	48 %	< 10 %

*) %-Hemmung $= \left(1 - \frac{\text{Entfärbungsgeschw. } J_{\text{I}} \text{ mit Malonat}}{\text{Entfärbungsgeschw. } J_{\text{II}} \text{ ohne Malonat}}\right) \cdot 100$.

keine hemmende Wirkung mehr entfalten. Daß mit steigender Succinatkonzentration die Malonathemmung abnimmt, wie man es bei einer Konkurrenz von Substrat und Hemmkörper um das Enzym erwarten muß, geht vor allem auch aus Tab. 1 hervor, in welcher aus den verschiedenen Meßpunkten der Kurven I und II von Fig. 3 die prozentuale Hemmung berechnet wurde.

Zur Permeabilität der intakten Hefemembran für Bernsteinsäure und Malonsäure.

Als die Versuche mit Malonat auf die lebende Hefe übertragen werden sollten, war dafür Sorge zu tragen, daß die Malonsäure auch tatsächlich ins Innere der Hefezelle an die wirksamen Enzyme gelangt. Über das Diffusionsvermögen der Malonsäure in lebende Hefe lagen zwar noch keinerlei Untersuchungen vor. Nachdem aber Malonsäure im chemischen Aufbau große Ähnlichkeit mit Bernsteinsäure zeigt, war zu erwarten, daß auch Malonat,

wie dies für Succinat schon früher[1]) beobachtet worden war, nur sehr langsam ins Innere der Hefe eindringen kann. Dabei spielt es keine Rolle, daß Malonsäure ein kleineres Molekulargewicht als Bernsteinsäure besitzt. Denn nach allem, was wir wissen, spielt das Molekulargewicht, wenn wir von extrem hochmolekularen Verbindungen absehen, hinsichtlich der Permeabilität nur eine untergeordnete Rolle. Entscheidend für die Diffusionsgeschwindigkeit einer Molekel durch die Hefemembran[2]) scheint die *elektrische Ladung* zu sein.

So ist es zu verstehen, daß Trauben- und Rohrzucker mit den Molekulargewichten 180 bzw. 342 und auch die einwertigen Anionen Acetat und Lactat ohne weiteres in die Hefe eindringen, während die Zellwand der Hefe für die zweiwertigen Succinat- (Mol.-Gew. der Säure: 118)[1]), und vor allem für die dreiwertigen Phosphat- (97)[3]) und Citratanionen (192)[1]) nahezu vollständig impermeabel ist. Auch die Unfähigkeit der lebenden Hefezelle Hexosediphosphorsäure zu vergären fügt sich dieser Vorstellung zwanglos ein.

Wenn aber die elektrische Ladung einer Molekel für die Diffusion ausschlaggebend ist, dann kann man andrerseits wieder vermuten, daß im besonderen Fall einer Dicarbonsäure ein Unterschied besteht, je nachdem, ob das vollständig dissoziierte Salz oder die freie Säure in Anwendung gebracht wird. Im zweiten Fall enthält die wäßrige Lösung neben dem geladenen Anion ja stets auch einen gewissen Anteil der elektrisch neutralen, undissoziierten Verbindung, für die dann vielleicht keine, auf alle Fälle aber eine geringere Permeabilitätsschwierigkeit bestehen sollte[4]).

Das Experiment hat diese Erwartungen vollauf bestätigt. In Fig. 4 ist ein derartiger Atmungsversuch wieder-

---

[1]) F. Lynen u. N. Neciullah, A. **541**, 203 (1939).

[2]) Dies gilt wahrscheinlich auch für die Membranen anderer Zellarten.

[3]) M. Mac Farlane, Bioch. J. **33**, 570 (1939); G. v. Hevesy, K. Linderstrøm-Lang u. N. Nielsen, Nature **140**, 725 (1937).

[4]) Nach W. J. V. Osterhout diffundieren ganz allgemein nur die undissoziierten Basen- bzw. Säuremolekeln durch die Zellmembranen (vgl. E. Gellhorn, Das Permeabilitätsproblem, Berlin 1929, S. 64).

gegeben, wobei einmal Na-succinat, das andere Mal aber freie Bernsteinsäure als Substrat dienten.

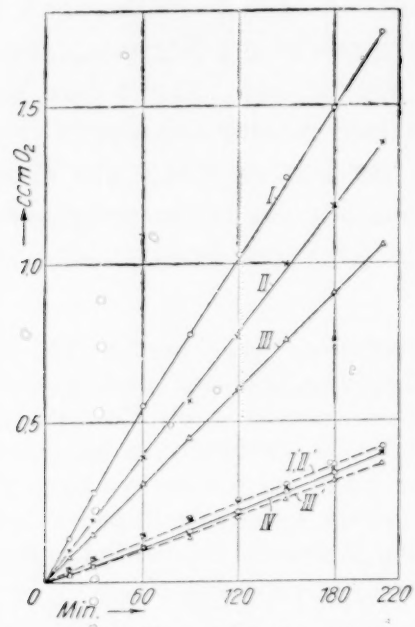


Fig. 4. *Atmung mit Bernsteinsäure bzw. Na-succinat.*
Je 300 mg Hefe.
I, II bzw. III: $\frac{m}{3}$-, $\frac{m}{6}$- bzw. $\frac{m}{12}$- Bernsteinsäure.
I′, II′ bzw. III′: $\frac{m}{3}$-, $\frac{m}{6}$- bzw. $\frac{m}{12}$- Na-succinat.
IV: ohne Zusatz.

Die Atmungsversuche wurden in flachen, etwa 50 ccm fassenden Barcroft-Warburg-Gefäßen durchgeführt. Im allgemeinen enthielten die Versuchsansätze 100 mg verarmte Branntweinhefe, die mit den entsprechenden Zusätzen und Wasser auf ein Gesamtvolumen von 3 ccm gebracht wurden. Die Zusätze befanden sich meist im Seitengefäß und wurden erst nach Schließen des Manometerhahns eingekippt. Der Einsatz der Gefäße enthielt zur Absorption des Kohlendioxyds 0,3 ccm 2n-Natronlauge und einen Streifen Filterpapier. Im Gasraum war Luft. Die Reaktionsgefäße wurden im Thermostaten bei 25° geschüttelt. Zur Verarmung an Inhaltsstoffen war die Hefe in wäßriger Suspension $2^1/_2$—$3^1/_2$ Stunden unter Sauerstoff geschüttelt worden. Etwaige Abweichungen von diesem allgemeinen Ansatz sind bei dem betreffenden Versuch angegeben.

Das Natriumsalz hat auch in der hohen Konzentration von m/3 keinen, oder nur einen verschwindend kleinen Einfluß auf die Sauerstoffaufnahme, während die freie Säure

von der Hefe in merklichem Umfang oxydiert wird. Darüber hinaus wurde gefunden, daß die Atmungssteigerung von der Säurekonzentration abhängig ist. Man findet also auch hier wieder nicht die Verhältnisse wie beim Abbau des Alkohols, der Essigsäure oder des Zuckers, wo es sich um Reaktionen *nullter Ordnung* handelt, sondern eine Reaktionskinetik wie beim Abbau des Bernsteinsäurehalbaldehyds, dessen Umsatz durch lebende Hefe ebenfalls stark konzentrationsabhängig ist[1]). Nachdem die Acceptorversuche an gefrorener Hefe aber ergeben hatten, daß die freigelegte Succinodehydrase schon bei sehr kleinen Konzentrationen mit ihrem Substrat gesättigt ist (Fig. 1), muß der Grund

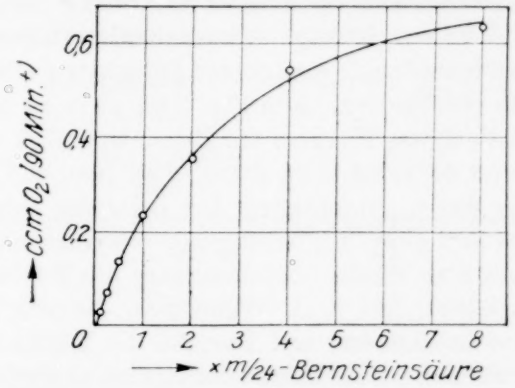


Fig. 5. *Extraatmung bei verschiedenen Bernsteinsäurekonzentrationen.* Einzelheiten vgl. Tabelle 2.
*) O_2-Aufnahme zwischen 90′ und 180′.

für das davon abweichende Verhalten der lebenden Hefe darin gesucht werden, daß hier die Diffusion der Bernsteinsäure ins Innere der Zelle an die wirksamen Enzyme den Umsatz begrenzt.

In Tab. 2 ist der Sauerstoffverbrauch bei verschiedenen Bernsteinsäurekonzentrationen angegeben. In der dazu gehörigen Fig. 5 wurde die auf das Substrat zurückzuführende Extraatmung[2]) mit der Säurekonzentration in Beziehung gebracht.

Unter der Annahme, daß die Diffusion ins Innere der Hefe den Umsatz begrenzt, hätte man für diese Beziehung eine Gerade erwartet, d. h. die Atmung sollte direkt proportional der Substratkonzentration so lange zunehmen, bis schließlich das Atmungssystem der

[1]) F. Lynen, A. **552**, 296 (1942).
[2]) Extraatmung = Atmung mit Bernsteinsäure − Leeratmung.

Tabelle 2.

Je 300 mg Hefe, $3^1/_2$ Stunden verarmt in 3 ccm Gesamtvolumen. O_2-Verbrauch in cmm.

Min.	Bernsteinsäure								Weinsäure		
	m/3	m/6	m/12	m/24	m/48	m/96	m/192	—	m/3	m/6	—
30	320	248	193	143	114	95	83	65	64	66	74
60	618	480	372	289	235	184	172	122	101	112	149
90	904	728	561	444	352	278	256	189	133	143	218
120									163	173	293
130	1295	1060	819	641	510	403	362	281			
150	1460	1222	934	735	576	458	409	323			
180	1730	1464	1110	874	683	542	479	386			

Hefe voll ausgenützt wird und eine weitere Erhöhung der Substratkonzentration keinen Einfluß mehr auf die Atmung hat. Wie frühere Messungen ergeben haben, beträgt die maximale Atmung der hier angewandten Branntweinhefe mit geeigneten Substraten etwa 3000 cmm O_2 pro 300 mg Hefe in 90 Minuten. Aus Fig. 5 ist aber zu entnehmen, daß schon weit unterhalb dieses Punktes die Proportionalität nicht mehr gewahrt ist. Der Grund dafür ist wohl darin zu suchen, daß durch die hohe Säurekonzentration das p_H im Innern der Zelle ins saure Gebiet verschoben wird, was mit einer Minderung der enzymatischen Fähigkeiten verknüpft ist. Als Stütze dieser Annahme mag die Beobachtung gelten, daß Zugabe einer Säure, wie z. B. Weinsäure, die von der Hefe nicht abgebaut wird, die Leeratmung auf beinahe die Hälfte erniedrigt (vgl. Tab. 2, letzte Spalte). Bei hohen Bernsteinsäurekonzentrationen wird also die Atmungssteigerung, die man auf Grund der erhöhten Diffusion erwarten sollte, zum Teil durch eine Schädigung der Fermente kompensiert.

Die Versuche mit freier Bernsteinsäure haben klar gemacht, daß bei Versuchen mit lebender Hefe die Permeabilitätsverhältnisse eine entscheidende Rolle spielen, so daß man aus der Unfähigkeit einer zugesetzten Verbindung den Stoffwechsel der Hefe zu verändern, vor allem, wenn es sich dabei um ein mehrfach geladenes Ion handelt, nicht ohne weiteres auf seine Inaktivität schließen kann. Es ist immer damit zu rechnen, daß die Substanz unter den gewählten Bedingungen nicht an den Ort ihrer Wirkung gelangt. Für Versuche mit Bernsteinsäure und ähnlich gebauten Verbindungen ergibt sich die praktische Schlußfolgerung, daß nur die freien Säuren mit ausreichender Geschwindigkeit diffundieren, daß aber bei Konzentrationen über m/25 mit einer Enzymschädigung durch die Säure zu rechnen ist.

Versuche mit Malonsäure an lebender Hefe.

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen nimmt es daher nicht wunder, daß *Malonat*, in Bestätigung der Beobachtung von F. G. Fischer[1]), auf die Atmung der Hefe im allgemeinen und auf den Abbau der Essigsäure im besonderen keinerlei Einfluß hat (Tab. 3). Kommt aber an Stelle des Ions die freie Säure in Anwendung, so tritt bei gleicher Konzentration eine starke Hemmung des Acetatabbaus in Erscheinung.

Tabelle 3.

Je 100 mg Hefe, 3 Stunden verarmt. Malonat bzw. Malonsäure befanden sich im Seitengefäß und wurden erst nach 60 Minuten eingekippt. O_2-Verbrauch in cmm.

Min.	$^m/_{60}$-Essigsäure		$^m/_{60}$-Na-acetat + $^m/_{10}$-K-Na-phosphat $p_H = 6{,}8$	
	—	$^m/_{15}$-Malonsäure	—	$^m/_{15}$-Na-malonat
15	109	104	51	56
30	228	222	117	113
45	366	360	246	239
60	525	514	411	400
	← gekippt →			
75	698	626	591	591
90	870	691	782	774
105	1040	711	984	965
120	1260	730	1190	1160
135	1415	745	1395	1340
150	1480	750	1530	1550

Diese Hemmung des Acetatabbaus durch freie Malonsäure wurde in den Versuchen von Fig. 6 eingehender untersucht.

Mit Rücksicht auf die Induktionszeit beim Abbau der Essigsäure durch Hefe[2]) kam zu diesen Versuchen eine nur wenige Stunden unter Sauerstoff vorgeschüttelte Hefe in Anwendung. Diese Hefe hat den Vorzug vor einer weitgehend verarmten Hefe, daß Essigsäure von vornherein mit großer Geschwindigkeit umgesetzt wird, d. h. daß fast gar keine Induktionsperiode zu beobachten ist. Außerdem wurde in

[1]) Angew. Ch. **51**, 82 (1938).
[2]) Vgl. Anm. 1, S. 40.

diesen Versuchen die Malonsäure erst einige Zeit nach Versuchsbeginn aus dem Seitengefäß in den Hauptraum der Atmungsgefäße eingekippt, da ja die Wirkung der Malonsäure auf den in Gang befindlichen Abbau der Essigsäure verfolgt werden sollte.

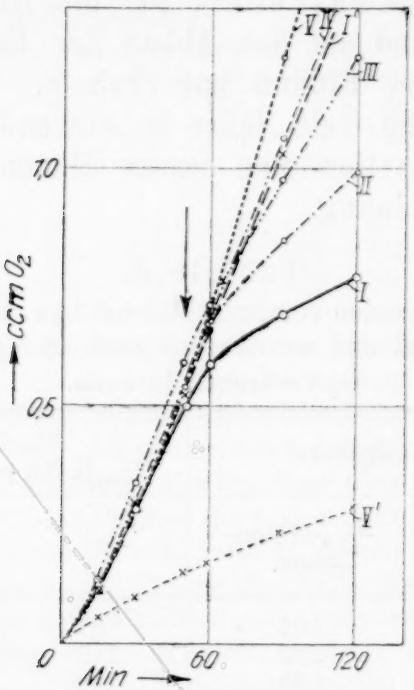


Fig. 6. *Verschiedene Mengen Malonsäure.*

I', I—V: $\frac{m}{30}$ - Essigsäure.

I, II, III, IV bzw. V: $\frac{m}{30}$-, $\frac{m}{60}$-, $\frac{m}{120}$-, $\frac{m}{300}$- bzw. ohne Malonsäure.

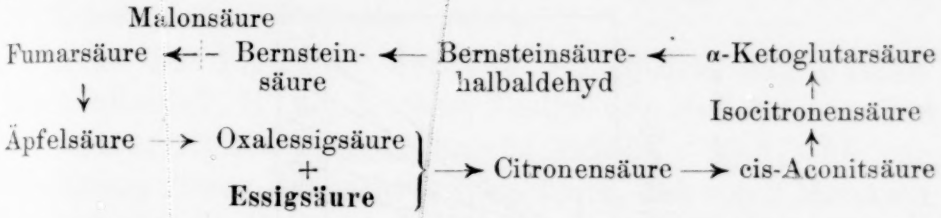
I': $\frac{m}{30}$ - Bernsteinsäure. V': ohne Zusatz.

Malonsäure bzw. Bernsteinsäure 50 Minuten nach Versuchsbeginn eingekippt (↓).

Wie aus Fig. 6 hervorgeht, ist mit $^{m}/_{300}$-Malonsäure (IV) nur ein kleiner Effekt zu sehen, der aber mit steigender Säurekonzentration zunimmt, bis schließlich bei $^{m}/_{30}$-Malonsäure (I) die Hemmung des Essigsäureabbaus deutlich in Erscheinung tritt. Daß die Wirkung von $^{m}/_{30}$-Malonsäure spezifisch ist und nicht etwa nur auf eine unspezifische Schädigung durch Wasserstoffionen zurückzuführen ist, geht aus einem Kontrollversuch mit der gleichen Menge Bernsteinsäure (I') hervor, in deren Gegen-

wart die Atmung der Hefe gegenüber der zusatzfreien Kontrolle (V) nur unwesentlich erniedrigt ist.

Worin besteht diese Giftwirkung der Malonsäure? Wie in der vorhergehenden Arbeit[1]) wahrscheinlich gemacht werden konnte, geht der Abbau der Essigsäure in der Hefe nach folgendem Kreisprozeß vor sich:



Durch Malonsäure wird dieser Kreislauf auf der Stufe der *Bernsteinsäure* unterbrochen, deren Dehydrierung zu Fumarsäure verhindert wird. Es muß daher möglich sein, durch Zugabe von *Fumarsäure* die hemmende Wirkung der

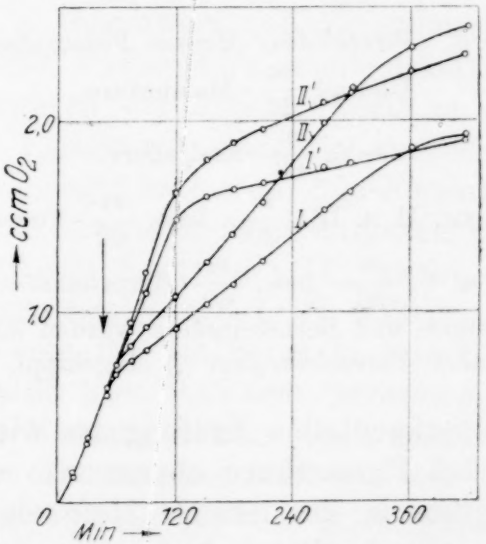


Fig. 7. *Wirkung von Fumarsäure.*

Überall $\frac{m}{60}$ - Essigsäure.

I: $\frac{m}{30}$ - Malonsäure II: $\frac{m}{30}$ - Malonsäure + $\frac{m}{30}$ - Fumarsäure.

I': ohne Zusatz II': $\frac{m}{30}$ - Fumarsäure.

Malon- und Fumarsäure 46 Minuten nach Versuchsbeginn eingekippt (↓).

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 40.

Malonsäure aufzuheben, da nunmehr wieder alle Reaktionen des Kreisprozesses, mit Ausnahme der Dehydrierung von Bernsteinsäure zu Fumarsäure, ablaufen können. An die Stelle der im ungehemmten Versuch aus der Bernsteinsäure entstandenen Fumarsäure tritt nunmehr im Ansatz mit Malonsäure die von außen zugesetzte Fumarsäure.

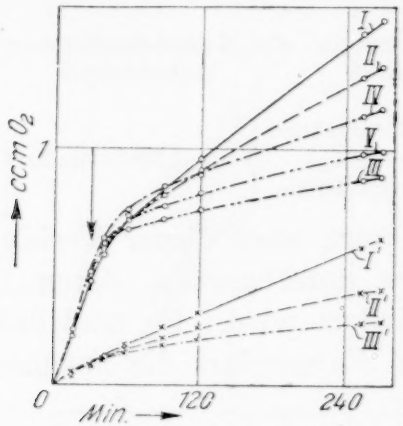


Fig. 8. *Verschiedene Mengen Fumarsäure.*
Überall $\frac{m}{15}$ - Malonsäure.
I—V: $\frac{m}{60}$ - Essigsäure.
I u. I′ bzw. II u. II′: $\frac{m}{30}$ - bzw. $\frac{m}{60}$ - Fumarsäure.
IV u. V: $\frac{m}{30}$ - bzw. $\frac{m}{60}$ - Bernsteinsäure.
Malon-, Fumar- und Bernsteinsäure wurden 30 Minuten nach Versuchsbeginn (↓) eingekippt.

Bei der experimentellen Prüfung ist wiederum zu berücksichtigen, daß Fumarsäure ebenso wie die Bernsteinsäure nur langsam in die lebende Hefe eindringen kann. In Übereinstimmung damit ergab der Versuch (Fig. 7), daß Fumarsäure (II) wohl einen deutlichen Effekt zeigt, daß aber die Umsatzgröße des Parallelversuches ohne Malonsäure (I′) nicht erreicht wird. Daß auch hier wieder die Diffusion der Fumarsäure die Aktivierung begrenzt, geht aus Fig. 8 hervor, in welcher verschiedene Fumarsäurekonzentrationen (I, II) untersucht wurden.

Die Figur enthält auch das Ergebnis eines Versuches, bei welchem Bernsteinsäure (IV, V) zugesetzt wurde. Wie ersichtlich, hat Bernstein-

säure, im Gegensatz zu Fumarsäure, nur eine geringe Wirkung; damit ist nachgewiesen, daß die Wirkung der Fumarsäure nicht etwa nur auf ihre Säurenatur zurückzuführen ist. Die schwache Aktivierung, die im Ansatz mit Bernsteinsäure zu sehen ist, kann durch den Charakter der Malonathemmung erklärt werden. Wie die Acceptorversuche dargetan haben, ist diese Hemmung der Succinodehydrase von der Succinatkonzentration abhängig. Wird also Bernsteinsäure zugesetzt, dann geht die Hemmung durch Malonsäure zurück.

Aus der Figur ist weiterhin ersichtlich, daß Fumarsäure allein (I′, II′), d. h. ohne Essigsäure, die Atmung der malonatvergifteten Hefe ebenfalls erhöht. Man muß zur Erklärung dieser Beobachtung annehmen, daß von 2 Molekeln Oxalessigsäure, die durch Dehydrierung aus der Fumarsäure gebildet wurden, eine Molekel zu Brenztraubensäure decarboxyliert und weiterhin in Essigsäure übergeführt wird, die dann mit der zweiten Molekel Oxalessigsäure die Kondensation zu Citronensäure eingeht.

Daß aber in Gegenwart von Essigsäure dieser Zerfall die Wirkung der Fumarsäure nicht erklären kann, geht aus einem Vergleich der Atmungswerte in den Versuchen ohne und mit Essigsäure eindeutig hervor. Während im ersten Fall in Gegenwart von $^{m}/_{30}$-Fumarsäure (I′) insgesamt 0,35 ccm Sauerstoff mehr aufgenommen werden als in der fumaratfreien Kontrolle (III′), macht diese Differenz in Gegenwart von Essigsäure (I, III) 0,66 ccm aus. Die entsprechenden Werte für die Versuche mit $^{m}/_{60}$-Fumarsäure (II, II′) sind 0,135 bzw. 0,47 ccm Sauerstoff. Andererseits bedeuten diese Messungen aber auch eine Stütze für den vorgeschlagenen Wirkungsmechanismus der Fumarsäure.

Ein letzter Beweis für die Richtigkeit dieser Vorstellung kann in der Tatsache gesehen werden, daß in Gegenwart von Malonsäure — so wie es von der Theorie gefordert wird — Fumarsäure verschwindet und die äquivalente Menge Bernsteinsäure gebildet wird (Tabelle 4). Leider mußte dabei aus methodischen Gründen auf die Bestimmung der Fumarsäure verzichtet werden, so daß nur die entstandene Bernsteinsäure zur Isolierung und quantitativen Messung kam. Die Tabelle gibt die Zahlenwerte aus zwei verschiedenen Versuchsreihen wieder.

Tabelle 4.

Ansatz	A			B		
	I	II	III	IV	V	VI
Essigsäure	m/40	—	—	m/40	—	m/40
Malonsäure	m/15	m/15	—	m/15	m/15	m/15
Fumarsäure	m/30	m/30	—	m/30	m/30	—
Hefe, feucht . . . (2—2½ Std. verarmt)	4 g			5 g		
Gesamtvolumen . .	24 ccm			30 ccm		
Mmol O_2 verbr. . .	1,04	0,67	—	—	—	—
Mmol Bernsteinsäure gefunden .	**0,230**	**0,156**	**0,053**	**0,202**	**0,062**	**0,026**

Temperatur: 25°; Gas: Luft; Versuchsdauer 4 Stunden, mit Ausnahme von Ansatz III, der gleich zu Beginn des Versuches mit Schwefelsäure versetzt wurde. In Ansatz I und II, die auf je 4 Barcroft-Warburg-Gefäße (Einsatz: NaOH) verteilt waren, wurde der Sauerstoffverbrauch manometrisch gemessen. Ansatz IV—VI befanden sich in 750 ccm fassenden Erlenmeyerkolben, die im Thermostaten geschüttelt wurden.

Am Ende des Versuches wurden die Ansätze durch Zugabe von 1—1,5 ccm konz. H_2SO_4 abgestoppt und mit Wasser auf 40 ccm verdünnt. Nach Abzentrifugieren der Zelltrümmer wurden in einem aliquoten Teil der überstehenden Flüssigkeit die Malonsäure sowie die restliche Fumarsäure mit $KMnO_4$ oxydiert[1]), und daran anschließend die Bernsteinsäure mit Äther extrahiert. Die Bernsteinsäure des Ätherextraktes wurde nach Krebs und Eggleston[1]) manometrisch mit Succinodehydrase bestimmt.

Versuche mit Alkohol und Malonsäure.

Die Beobachtungen über die Malonathemmung des Acetatabbaus in der Hefe und die spezifische Wirkung der Fumarsäure decken sich in den wesentlichen Punkten mit den Befunden von H. A. Krebs über die Wirkung von Malonsäure auf den Abbau der Brenztraubensäure im Taubenbrustmuskel[1]) und anderen tierischen Geweben[2]). Krebs konnte nachweisen, daß der Abbau der Brenztraubensäure in diesen Zellen über Citronensäure erfolgt, für deren Ent-

[1]) Bioch. J. **34**, 442 (1940).
[2]) D. H. Smyth, Bio. J. **34**, 1046 (1940).

stehung die von F. Knoop und C. Martius[1]) durchgeführte Kondensation von Brenztraubensäure mit Oxalessigsäure zu *Oxalcitramalsäure* und die nachfolgende Dehydrierung angenommen wird. Von der Citronensäure aus führt dann der Weg über Isocitronensäure, α-Ketoglutarsäure, Bernsteinsäure usw. zur Oxalessigsäure zurück, die dann von neuem die Kondensation mit Brenztraubensäure eingeht. Der Cyclus von Krebs stimmt also in allen Punkten mit dem für den Acetatabbau in der Hefe vorgeschlagenen Kreisprozeß überein, mit Ausnahme der Reaktionen, die zur Citronensäure führen. Wie aber schon in der ersten Abhandlung dieser Reihe[2]) geäußert wurde, besteht die begründete Vermutung, daß auch in den tierischen Geweben aus der Brenztraubensäure zunächst Essigsäure entsteht, die dann ihrerseits erst die Kondensation zu Citronensäure eingeht.

Bei der Beweisführung von Krebs hat die Hemmung der Zellatmung durch Malonat eine wichtige Rolle gespielt. A. v. Szent-Györgyi[3]), der diese Giftwirkung der Malonsäure zuerst beobachtete, glaubt ihr eine andere Deutung geben zu müssen. Auch Szent-Györgyi legt den Angriffspunkt des Malonats an die Succinodehydrase, und damit an den Umsatz der C_4-Dicarbonsäuren. Während aber nach Krebs die Rolle der C_4-Dicarbonsäuren darin besteht, einen Katalysator, gewissermaßen ein „Gerüst" für den Abbau der Brenztraubensäure darzustellen — d. h. Brenztraubensäure muß mit einer C_4-Dicarbonsäure verknüpft werden, damit sie dem Abbau anheimfallen kann — schreibt Szent-Györgyi den C_4-Dicarbonsäuren eine wichtige Rolle beim Wasserstofftransport in der Zelle zu. Nach seiner Theorie wird die Fumarsäure in der Zelle mit Wasserstoff aus den Nahrungsstoffen beladen, die dabei gebildete Bernsteinsäure gibt dann den Wasserstoff an das Cytochromsystem und damit an den Sauerstoff weiter, während gleichzeitig Fumarsäure zurückgebildet wird.

---

[1]) H. **242**, I (1936).

[2]) Vgl. Anm. 1, S. 40, und zwar S. 306.

[3]) Studies on biological oxidation and some of its catalysts, Leipzig 1937.

Nachdem F. G. Fischer und Mitarbeiter[1]) aus Hefe *Fumarat-Hydrase* isolierten, ein Ferment, das ganz spezifisch auf die Hydrierung von Fumarsäure eingestellt ist, war bei Entdeckung der Malonathemmung des Acetatabbaus in der Hefe daran gedacht worden, daß auch hier vielleicht das System Bernsteinsäure—Fumarsäure als Wasserstoffüberträger tätig ist. Es war ja sehr gut vorstellbar, und diese Möglichkeit wurde von F. G. Fischer[2]) auch diskutiert, daß der Wasserstoff aus den Nahrungsstoffen, z. B. aus Triosephosphat oder Alkohol, der zunächst auf Codehydrase I

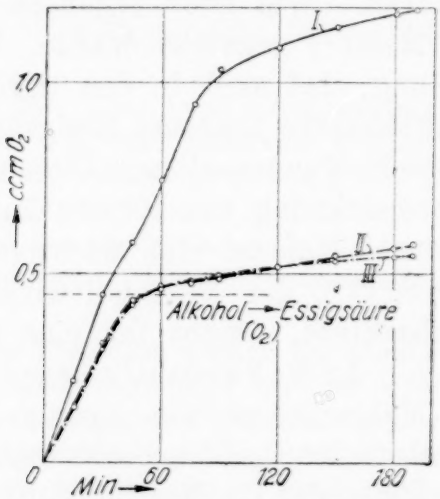


Fig. 9. *Alkohol und Malonsäure.*
Hefe 21 Stunden verarmt.
Überall $\frac{m}{150}$-Alkohol.
II bzw. III: $\frac{m}{30}$- bzw. $\frac{m}{15}$-Malonsäure.

übergegangen ist, nicht über eine Diaphorase mit dem Cytochromsystem der Hefe reagiert, sondern unter Vermittlung der Fumarat–Hydrase auf Fumarsäure übertragen wird und von dort über die Succinodehydrase mit einer Cytochromkomponente in Reaktion tritt. Die Wirkung der Malonsäure würde dann darin bestehen, daß sie den *Wasserstofftransport* in der Hefe verhindert.

Die experimentellen Befunde sprechen jedoch gegen diese Theorie. Als nämlich die Wirkung von Malonat

[1]) Vgl. Anm. 3, S. 41. [2]) Vgl. Anm. 1, S. 49.

auf die *Dehydrierung von Alkohol* durch Hefe untersucht wurde (Fig. 9), stellte sich heraus, daß Malonsäure auf die erste Reaktionsphase, die Dehydrierung von Alkohol zu Essigsäure, fast gar keinen Einfluß hat, und daß nur der weitere Abbau der Essigsäure nahezu vollständig unterbunden ist. So kommt es, daß im Ansatz mit Malonsäure (II bzw. III) die Atmung nach Aufnahme der für den Übergang von Alkohol in Essigsäure notwendigen Sauerstoff-

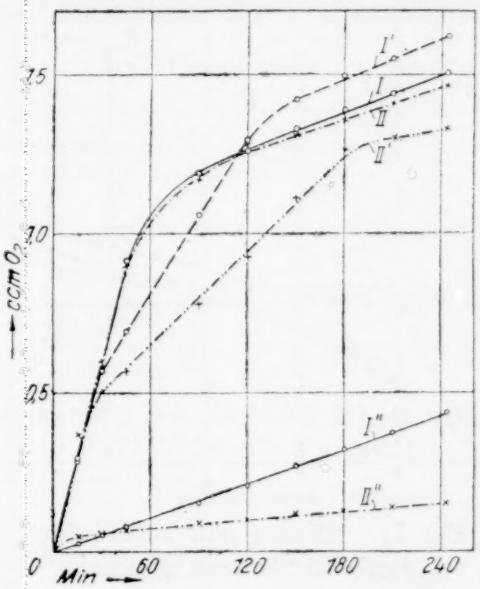


Fig. 10. *Wirkung von Fumarsäure.*
200 mg Hefe, 14 Stunden verarmt.
I, II, I′, II′: $\frac{m}{150}$-Alkohol.
I′, II′, I″, II″: $\frac{m}{40}$-Malonsäure.
I, I′, I″: $\frac{m}{75}$-Fumarsäure.

menge halt macht. In einem mit Malonat vergifteten Ansatz hat daher Fumarsäure auf die erste Phase der Alkoholdehydrierung keinen Einfluß, wohl aber, in Übereinstimmung mit den früheren Beobachtungen, auf den Abbau der intermediär entstandenen Essigsäure (Fig. 10). Diese Beobachtungen sind zwanglos mit einem Abbau der Essigsäure über Citronensäure zu erklären, nicht aber mit der Theorie Szent-Györgyis.

Eine gewisse Malonathemmung der Alkoholdehydrierung ist allerdings zu beobachten, die vor allem bei höheren Alkoholkonzentrationen in Erscheinung tritt (Fig. 11). Dabei ist auffallend, daß die Hemmung hier, im Gegensatz zur Hemmung der Acetatdehydrierung, nicht von Anfang bis Ende des Versuchs gleich bleibt, sondern in ständigem Zunehmen begriffen ist. Es erscheint mir daher sehr wahrscheinlich, daß diese Hemmung auf das saure Milieu zurückzuführen ist, — die Ansätze enthalten ja freie Malonsäure — dessen p_H im Laufe der Reaktion durch die gebildete Essigsäure noch weiter absinkt. Wie H. v. Euler, E. Adler und H. Hellström[1]) an einem Enzympräparat

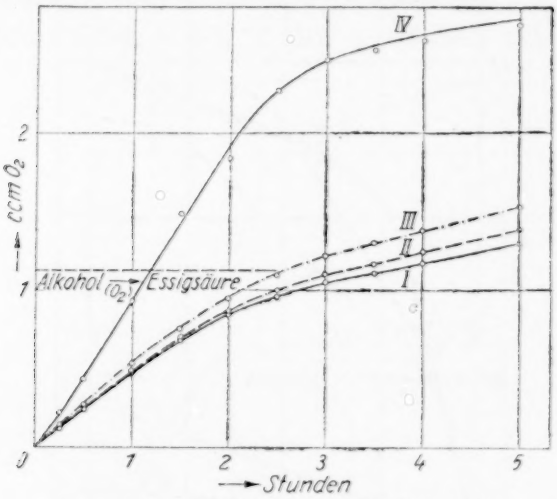


Fig. 11. *Alkohol und Malonsäure.*
Hefe 15 Stunden verarmt.
$\frac{m}{60}$-Alkohol.
I, II bzw. III: $\frac{m}{15}$-, $\frac{m}{30}$- bzw. $\frac{m}{40}$-Malonsäure.
IV: ohne Malonsäure.

aus Hefe nachweisen konnten, nimmt die Geschwindigkeit der Alkoholdehydrierung mit fallendem p_H ab, so daß also mit zunehmender Säurekonzentration, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen (Fig. 11), die Sauerstoffzehrung immer langsamer werden muß.

Besonders eindrucksvoll kann die hemmende Wirkung der H-Ionen am Beispiel der *Butanoldehydrierung*[2]) vor Augen geführt werden (Fig. 12). Wie aus der Figur hervorgeht, verläuft nur im gepufferten Ansatz ($p_H = 6{,}8$; I) die Dehydrierung des Alkohols von Anfang bis Ende mit gleichbleibender Geschwindigkeit, während im ungepufferten Ansatz (II) die Atmung mit fortschreitender Reaktion langsam zurückgeht.

---

[1]) H. **241**, 250 (1936).
[2]) Die Dehydrierung führt in der Hefe nur bis zur Säure.

Wird einem ungepufferten Ansatz von vornherein die dem Butylalkohol äquivalente Menge *Buttersäure* zugesetzt, dann verläuft die Dehydrierung von Anfang an nur mit mäßiger Geschwindigkeit (III). Da dieselbe Menge Buttersäure in Gegenwart von Phosphatpuffer vom $p_H = 6{,}8$ ohne Wirkung ist, kann diese Hemmung nur mit ihrer Säurenatur zusammenhängen.

In den Versuchen von Figur 13 wurde die Wirkung von Malonsäure auf die Butanoldehydrierung untersucht. Es wurde mit Absicht die doppelte Alkoholkonzentration als in den vorhergehenden Versuchen gewählt, was eine eigenartige Kinetik der Atmung im gepufferten Ansatz (I) mit sich brachte[1]). Immerhin macht auch dieser

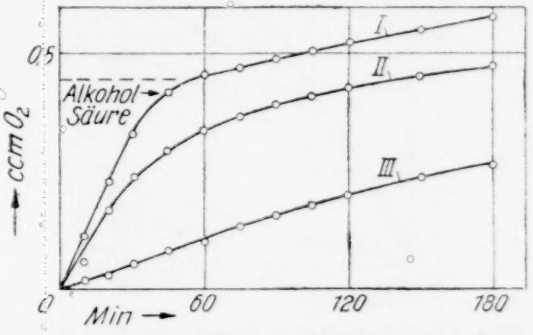


Fig. 12. *Dehydrierung von Butylalkohol bei verschiedenem* p_H.
Hefe 20 Stunden verarmt.
$\frac{m}{150}$-Butylalkohol (normal).
I: $\frac{m}{15}$-Phosphatpuffer, $p_H = 6{,}8$, + $\frac{m}{150}$-Buttersäure.
III: $\frac{m}{150}$-Buttersäure.

Versuch klar, daß die Geschwindigkeit der Sauerstoffaufnahme, wenn einmal das Maximum erreicht ist, bis zum vollständigen Verbrauch des zugesetzten Substrates auf gleicher Höhe bleibt. Im Ansatz mit $^m/_{30}$-KH_2PO_4 (II) dagegen geht die Atmung schon lange vor diesem Zeitpunkt zurück, und in den Versuchen mit $^m/_{30}$-Bernsteinsäure (III) bzw. $^m/_{30}$-Malonsäure (IV) tritt die Hemmung noch früher in Erscheinung. Auf was es hier aber vor allem ankommt ist die Tatsache, daß zwischen den Ansätzen mit Malon- bzw. Bernsteinsäure nur ein geringer Unterschied besteht, der zudem auch noch mit der Differenz der Ansätze ohne Alkohol (III′, IV′) numerisch ziemlich genau über-

[1]) Möglicherweise ist die geringe Dehydrierungsgeschwindigkeit zu Beginn des Versuches — eine Beobachtung, die reproduzierbar war — auf eine Hemmung durch den Butylalkohol zurückzuführen. Die Erhöhung der Sauerstoffzehrung, die mit fortschreitender Reaktion sichtbar wird, erführe so eine einfache Deutung.

einstimmt (Tab. 5). Der Unterschied in den Ansätzen mit Bernsteinsäure und Malonsäure ist mithin nur darauf zurückzuführen, daß erstere der Hefe als Substrat dienen kann. In der Wirkung auf die Dehydrierung des Alkohols zur Säure besteht dann aber *kein* Unterschied mehr. Man muß daraus schließen, daß Malonsäure keine spezifische

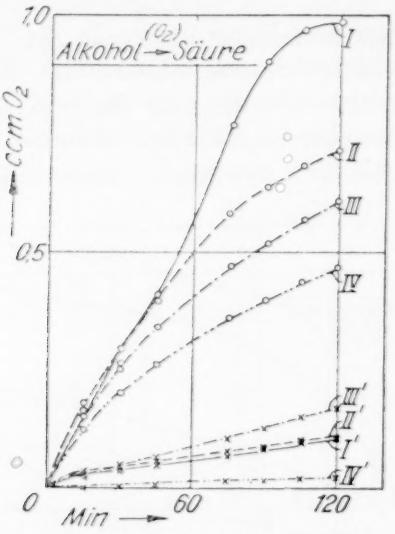


Fig. 13. *Butylalkohol mit Malonsäure.*
Hefe 5 Stunden verarmt.

I—IV: $\frac{m}{75}$ - Butylalkohol (normal).

I, I′: $\frac{m}{15}$ - Phosphat, $p_H = 6{,}8$.

II, II′: $\frac{m}{30}$ - KH_2PO_4-Lösung.

III, III′: $\frac{m}{30}$ - Bernsteinsäure.

IV, IV′: $\frac{m}{30}$ - Malonsäure.

Tabelle 5.

Einzelheiten vgl. Figur 13.

Minuten	15	30	45	75	90	120
$^m/_{75}$-Butanol + $^m/_{30}$-Bernsteinsäure	156	262	340	470	515	607
Differenz	**33**	**65**	**78**	**110**	**115**	**143**
$^m/_{75}$-Butanol + $^m/_{30}$-Malonsäure	123	197	262	360	400	464
$^m/_{30}$ Bernsteinsäure	26	43	63	108	128	171
Differenz	**26**	**39**	**59**	**95**	**115**	**149**
$^m/_{30}$-Malonsäure	0	4	4	13	13	22

Giftwirkung auf diese Reaktion ausübt, und die Hemmung nur ihrer Säurenatur zuzuschreiben ist.

Es geht mithin auch aus diesem Versuch hervor, daß beim Wasserstofftransport in der Hefe die C_4-Dicarbonsäuren nicht beteiligt sind.

Zur Dehydrierung von Alkohol durch verarmte Hefe.

Werden einer durch 19-stündiges Schütteln unter Sauerstoff weitgehend verarmten Branntweinhefe verschiedene Mengen Alkohol angeboten, dann folgt die Atmung den in

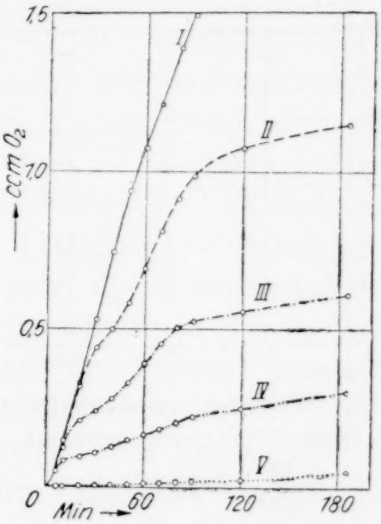


Fig. 14. *Dehydrierung von Alkohol durch Hefe.*
Hefe 19 Stunden verarmt.
I, II, III bzw. IV: $\frac{m}{75}$-, $\frac{m}{150}$-, $\frac{m}{300}$- bzw. $\frac{m}{600}$-Äthylalkohol.
V: ohne Zusatz.

Fig. 14 abgebildeten Kurven. Zu Beginn des Versuches wird in allen Ansätzen der Sauerstoff mit der gleichen Geschwindigkeit aufgenommen, und zwar geht dies so lange fort, bis der gesamte Alkohol zur Essigsäure dehydriert ist. Die dafür benötigten Volumina Sauerstoff berechnen sich zu 112 (IV), 224 (III), 448 (II) bzw. 896 (I) cmm, womit die in der Figur beobachteten Knickpunkte genau übereinstimmen. Die Oxydation der Essigsäure jedoch, die sich an diese erste Dehydrierungsreaktion anschließt, geht in den einzelnen Ansätzen mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich. Dabei

ist noch besonders zu beachten, daß nur im Ansatz mit der größten Alkoholkonzentration (I) diese Verbrennung mit gleichmäßiger Geschwindigkeit abläuft, während in den restlichen Ansätzen eine deutliche Selbstbeschleunigung zu beobachten ist. Wie in der vorhergehenden Arbeit[1]) nachgewiesen wurde, ist diese Erscheinung darauf zurückzuführen, daß der Gehalt an C_4-Dicarbonsäuren in der Hefe den Umsatz der Essigsäure regelt. In den Versuchen mit wenig Alkohol ist am Ende der einleitenden Dehydrierungsreaktion das enzymatische System der Hefe noch nicht mit

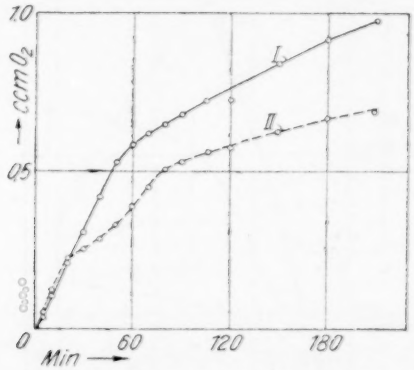


Fig. 15. *Wirkung von Bernsteinsäure.*
Hefe 17 Stunden verarmt.
$\frac{m}{300}$ - Äthylalkohol.
I: $\frac{m}{6}$ - Bernsteinsäure.

Dicarbonsäuren gesättigt, so daß nur ein Bruchteil der Oxydationsfähigkeit ausgenützt wird. Nur im Ansatz mit 1,84 mg Alkohol werden in der ersten Phase genügend C_4-Dicarbonsäuren gebildet, so daß die Dehydrierung der intermediär gebildeten Essigsäure gleich mit maximaler Geschwindigkeit einsetzen kann. Wird daher einem Ansatz mit 0,46 mg Alkohol, bei welchem die beiden Phasen der Alkoholverbrennung deutlich zu sehen sind, Bernsteinsäure zugesetzt, dann verschwinden die Unregelmäßigkeiten in der Sauerstoffaufnahme vollständig, d. h. die intermediär entstandene Essigsäure wird nunmehr von Anfang an mit maximaler Geschwindigkeit umgesetzt (Fig. 15).

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 40, und zwar S. 289.

Obwohl die angewandte Hefe, wie die Versuche von Fig. 14 jedem zweifelsfrei lehren, an C_4-Dicarbonsäuren verarmt war, so daß der Acetatabbau in den Ansätzen mit wenig Alkohol nur langsam vonstatten geht, läuft die Dehydrierung des Alkohols zur Essigsäure in allen Proben mit derselben Geschwindigkeit ab. Dies ist aber nur dann möglich, wenn die C_4-Säuren in diesen Versuchen nicht als Wasserstoffüberträger im Atmungssystem der Hefe eingeschaltet sind, sondern — wie dies von mir angenommen wird — nur als Katalysatoren des Essigsäureabbaus tätig sind.

Diskussion.

Wenn man aus den soeben besprochenen Beobachtungen die Schlußfolgerung ziehen kann, daß die Wasserstoffverschiebung in der Hefe in normaler Weise stattfindet, auch wenn das enzymatische System Fumarat–Hydrase — Succinodehydrase nicht in Tätigkeit treten kann — sei es, daß keine bzw. nur sehr wenig C_4-Dicarbonsäuren vorhanden sind, oder daß die Succinodehydrase durch Malonsäure gehemmt ist[1]) — so soll damit nicht gesagt sein, daß die Fumarsäure unter anderen Bedingungen nicht doch im Wasserstofftransport eingeschaltet sein kann. Es kam hier in erster Linie darauf an den Nachweis zu führen, daß die Theorie von Szent-Györgyi über die Malonathemmung der Atmung im Falle der Hefe den experimentellen Tatsachen *nicht* gerecht wird.

Wie auf S. 55 des näheren ausgeführt wurde, handelt es sich beim Krebsschen Cyclus für den Abbau der Brenztraubensäure in den tierischen Geweben und der Abbaufolge der Essigsäure in der Hefe im Grunde genommen um ein und dieselbe Reaktionskette. Unter diesem Gesichtspunkt ist es daher berechtigt, Erfahrungen an tierischen Geweben auf die Hefe zu übertragen, und umgekehrt. Da

[1]) Welchen Weg in diesem Fall der Wasserstoff von den Substraten zum Sauerstoff einschlägt, ist für unsere Betrachtungen belanglos. Wahrscheinlich ist die von E. Haas, B. L. Horecker u. T. R. Hogness [J. biol. Chem. **136**, 747 (1940); vgl. auch **143**, 341 (1942)] aus Trockenhefe isolierte Cytochrom c-Reduktase oder ein nahe verwandtes Ferment dabei beteiligt.

ist vor allem eine Beobachtung aus allerneuester Zeit, die mir von großer Wichtigkeit erscheint. Wood, Werkman, Hemingway und Nier[1]) untersuchten den aeroben Abbau von Brenztraubensäure durch Taubenleber in einer Lösung, welche durch C^{13} markiertes Na-bicarbonat enthielt. In Gegenwart von Malonat kam es zu einer Anhäufung von α-Ketoglutarsäure und Bernsteinsäure, deren Gehalt an dem schweren Isotop quantitativ gemessen wurde. Dabei stellte sich heraus, daß wohl die α-Ketoglutarsäure, nicht aber die Bernsteinsäure schweren Kohlenstoff enthielt. Da aber nach Krebs und Eggleston[2]) das markierte CO_2 bei der Carboxylierung von Brenztraubensäure zu Oxalessigsäure fixiert wird und sowohl α-Ketoglutarsäure als auch Bernsteinsäure über Citronensäure aus dieser Oxalessigsäure entstanden sind, so hätte man in beiden Säuren C^{13} erwarten sollen. Die amerikanischen Autoren ziehen aus dieser Beobachtung die notwendige Schlußfolgerung, daß bei diesem Übergang von Oxalessigsäure in α-Ketoglutarsäure und weiterhin Bernsteinsäure die symmetrisch gebaute Citronensäure *nicht* entstehen kann. Sie bringen daher einen, gegenüber der ursprünglichen Fassung von Krebs und Johnson[3]), etwas modifizierten Cyclus in Vorschlag, dessen wichtigster Punkt darin besteht, daß bei der Kondensation von Oxalessigsäure und Brenztraubensäure nicht Citroylameisensäure (= Oxalcitramalsäure) sondern *cis-Aconitylameisensäure* entsteht, deren Dehydrierung dann direkt zur cis-Aconitsäure, und von dort weiter über Isocitronensäure[4]) zu α-Ketoglutarsäure und Bernsteinsäure führen soll. Die nach dieser Reaktionsfolge zu erwartende Struktur der α-Ketoglutarsäure:

$$HO_2C—CH_2—CH_2—CO—\mathbf{C^{13}}O_2H$$

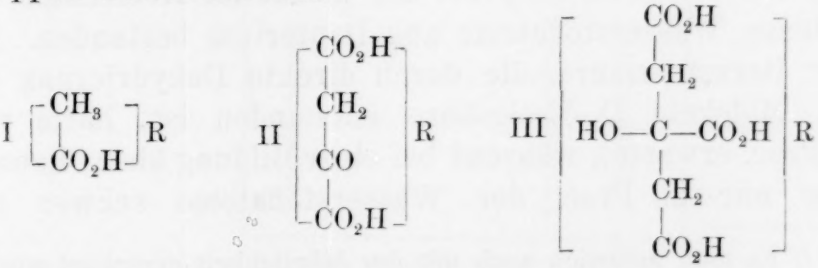
konnte durch die oxydative Spaltung der isolierten Säure zu $\mathbf{C^{13}}O_2$ und normaler Bernsteinsäure experimentell bewiesen werden.

---

[1]) J. biol. Chem. **142**, 31 (1941). [2]) Bioch. J. **34**, 1383 (1940).
[3]) Enzym. **4**, 148 (1937).
[4]) Vgl. dazu H. A. Krebs, Bioch. J. **36**, Proc. IX (1942).

Welche Folgerung ist aus dieser Beobachtung an Leber für den Abbau der Essigsäure in der Hefe zu ziehen? Nach der in der vorhergehenden Mitteilung[1]) entwickelten Vorstellung ist die Kondensationsreaktion zwischen Essigsäure und Oxalessigsäure mit der Dehydrierung eines Aldehyds verknüpft. Für den Mechanismus dieser Koppelung muß man annehmen, daß als Folge der Dehydrierungsreaktion einer der beiden Kondensationspartner eine stoffliche Veränderung erfährt, und daß erst diese abgewandelten Essigsäure- bzw. Oxalessigsäuremolekeln, die als „aktiviert" bezeichnet wurden, die Kondensation zu einer *Vorstufe der Citronensäure* eingehen. Das entscheidende an dieser Vorstellung ist also, daß zunächst nicht die symmetrisch gebaute Citronensäure, sondern eine unsymmetrisch gebaute Vorstufe entsteht.

Über die stofflichen Veränderungen der Kondensationspartner kann vorderhand noch keine bindende Aussage gemacht werden. Da ich es für wahrscheinlich halte, daß diese Veränderung in der Verknüpfung mit einem noch unbekannten Rest R besteht, können die Molekeln der „aktivierten" Essigsäure bzw. Oxalessigsäure durch Formel I bzw. II zum Ausdruck gebracht werden. Für die Vorstufe der Citronensäure ist dann sinngemäß Formel III zu wählen, wobei der Rest R nur einer der beiden $-CH_2-COOH$-Gruppen zuzuordnen ist.



Für diese unsymmetrische Vorstufe müssen nun zwei verschiedene Umsetzungsmöglichkeiten angenommen werden. Einmal kann der Rest R direkt abgespalten werden, und dabei normale Citronensäure entstehen. Bisher war immer nur diese Reaktion allein diskutiert worden. Zum zweiten

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 40.

muß aber, dies verlangen die Beobachtungen mit markiertem Kohlenstoff, an dieser Vorstufe schon *vor* Abspaltung des Restes R ein Entzug von Wasser einsetzen können, der zu einer Vorstufe der Aconitsäure führt, und erst dann die Umwandlung in normale *cis*-Aconitsäure erfolgen. Von dort nimmt dann der Abbau in der gewohnten Bahn über Isocitronensäure usw. seinen bekannten Fortgang[1]). Da sich die Wasserabspaltung hier an einer unsymmetrisch gebauten Verbindung abspielt, verläuft sie an der Vorstufe der Citronensäure nicht nach beiden $>CH_2$-Gruppen gleichmäßig, sondern nur nach einer Seite. Wie aus den Experimenten der amerikanischen Autoren hervorgeht, tritt dabei *ausschließlich die* $>CH_2$*-Gruppe in Reaktion, die aus der Oxalessigsäure stammt.* Das früher gegebene Schema für den Abbau der Essigsäure ist also in der Weise abzuändern bzw. zu erweitern, wie das Schema der nächsten Seite zeigt[2]).

Das Bestechende an diesem neuen Schema, und womit es auch aus dem Rahmen der reinen Spekulation herausgenommen wird, ist die Tatsache, daß eine Beobachtung von R. Sonderhoff und H. Thomas[3]), die bisher nicht erklärt werden konnte, nunmehr eine einfache Deutung findet. Sonderhoff und Thomas haben bei ihren Versuchen mit *Deutero-Essigsäure* (D_3-Essigsäure) eine Bernsteinsäure isoliert, bei der etwa 50 Proc. der direkt an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome aus Deuterium bestanden. Bei einer Bernsteinsäure, die durch direkte Dehydrierung aus zwei Molekeln D_3-Essigsäure entstanden ist, hätte man 100 Proc. erwartet, während bei einer Bildung über Citronensäure nur 25 Proc. der Wasserstoffatome schwer sein

[1]) Es muß natürlich auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der Rest R erst auf der Stufe der Isocitronensäure abgespalten wird. Genau so ist auch damit zu rechnen, daß die Citronensäure nicht direkt aus ihrer Vorstufe gebildet wird, sondern über Isocitronensäure, bzw. cis-Aconitsäure entsteht (vgl. Schema S. 67). In diesem Fall würde für die Vorstufe der Citronensäure nur *eine* Umsetzungsmöglichkeit bestehen.

[2]) Die Umrahmung soll auf die gekoppelten Reaktionen hinweisen.

[3]) A. **530**, 195 (1937).

Fumarsäure
− 2 H
+ H₂O
Äpfelsäure
− 2 H
Bernsteinsäure
− 2 H
Bernsteinsäure-halbaldehyd
− CO₂
α-Ketoglutarsäure
− 2 H − CO₂
Isocitronensäure
+ H₂O
cis-Aconitsäure
− R
Oxalessigsäure
+
Essigsäure
[Oxalessigsäure + Essigsäure]
„aktiviert"
Vorstufe der Citronensäure
− H₂O
+ H₂O
− H₂O
− R
Citronensäure

sollten[1]). Mit dem neuen Schema steht das experimentelle Ergebnis jedoch in bester Übereinstimmung. Demnach verläuft ja die Wasserabspaltung ausschließlich nach der $>CH_2$-Gruppe, die aus der Oxalessigsäure stammt, während die $>CD_2$-Gruppe aus der Essigsäure unangegriffen bleibt. Der Abbau führt also zu einer Bernsteinsäure

$$HO_2C—CH_2—CD_2—CO_2H,$$

bei der 50 Proc. der direkt an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome aus Deuterium bestehen, wie dies von Sonderhoff und Thomas auch tatsächlich gefunden wurde.

Damit entfällt die Notwendigkeit, zur Erklärung des Deuteriumgehalts der Bernsteinsäure eine dehydrierende Verknüpfung von zwei Molekeln Essigsäure anzunehmen[1]).

Mit der Abbaufolge über Isocitronensäure und α-Ketoglutarsäure können allerdings vorerst noch nicht alle Erscheinungen beim Acetatabbau erklärt werden. Nach den Untersuchungen von Smedley-Mac Lean und Hoffert[2]) sowie Wieland und Wille[3]) wird ein Teil der umgesetzten Essigsäure von Bierhefe zum Aufbau von *Fetten* herangezogen, während Bäckerhefe nach R. J. Winzler[4]) aus Acetat teilweise *Kohlenhydrate* bildet[5]). Da es aber gelingt durch Zugabe von NaN_3 oder 2,4-Dinitrophenol diese synthetischen Vorgänge auszuschalten[4]), sind sie wohl als Nebenreaktionen aufzufassen, die wahrscheinlich mit dem Hauptweg des Essigsäureabbaus über Isocitronensäure irgendwie gekoppelt sind.

Für die Bereitstellung von Mitteln aus der Brunck- und Koenigs-Baeyer-Stiftung der Bayrischen Akademie der Wissenschaften, sowie aus der Einhundertjahrstiftung der Universität München bin ich zu Dank verpflichtet.

---

[1]) F. Lynen u. N. Neciullah, A. **541**, 217 (1939).

[2]) Bioch. J. **20**, 343 (1926).

[3]) A. **515**, 260 (1935).

[4]) J. cell. comp. Physiol. **15**, 343 (1940).

[5]) Auch in meinen Versuchen mit verarmter Branntweinhefe trat stets ein beträchtliches Defizit auf, d. h. die rasche Atmung kam lange vor Verbrauch der für die vollständige Oxydation der Essigsäure theoretisch benötigten Sauerstoffmenge zum Stillstand.

Über Ichthyopterin, einen blaufluorescierenden Stoff aus Fischhaut;

von *Rudolf Hüttel* und *Gerhard Sprengling**).

Mit 2 Figuren im Text.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 23. Januar 1943.)

Extrakte aus Elritzenhaut, wie sie bei den Anreicherungsversuchen des von Frischschen Schreckstoffes[1]) gewonnen werden[2]), zeigen eine sehr starke violettblaue Fluorescenz. Sie verschwindet auf Zusatz von Natriumhyposulfit und erscheint wieder beim Schütteln mit Luft. Auch durch Säuren und Alkalien wird sie reversibel gelöscht. Diese Eigenschaften, die auffallend an das Fluorescenzverhalten des Lactoflavins (Vitamin B_2) erinnern, erschienen uns interessant genug, die Isolierung der zugrunde liegenden Substanz zu versuchen.

Die reversible Reduzierbarkeit, die p_H-Abhängigkeit, die Löslichkeitseigenschaften und das Adsorptionsverhalten der Blaufluorescenz zeigten uns bald, daß es sich bei unserer Substanz nicht um einen der schon genau bekannten blaufluorescierenden Naturstoffe handeln könne. Mit einem der vielen — allerdings kaum genügend charakterisierten — blaufluorescierenden Naturstoffe, denen im letzten Jahrzehnt ein gesteigertes Interesse dargebracht wurde, z. B. in Gelben Rüben[3]), in Hefen[4]), in der Netzhaut von Seefischen[5]), in

*) Die Dissertation G. Sprengling, München 1941, bildet einen Teil dieser Arbeit.

[1]) Naturwiss. **26**, 601 (1938); **29**, 321 (1941); Z. vergl. Physiol. **29**, 46 (1941).

[2]) R. Hüttel, Naturwiss. **29**, 333 (1941).

[3]) F. H. Cohen, Chem. Weekbl. **32**, 441 (1935).

[4]) L. B. Pett, Biochemic. J. **29**, 937 (1935).

[5]) H. v. Euler u. E. Adler, H. **228**, 1 (1934).

Karpfenaugen[6]), aus den Netzhäuten verschiedener Tiere[7]), z. B. vom Rind[8]), in Kaulquappen[9]), im Corpus luteum der Kuh[7]) [10]) und in den Pterin-Mutterlaugen aus Pieriden[11]), dürfte unsere Substanz — soweit ersichtlich — ebenfalls nicht identisch sein.

Im Jahre 1932 beschrieb A. Hadjioloff[12]) eine blaufluorescierende Schicht bei der fluorescenzmikroskopischen Untersuchung von Fischhäuten, z. B. der Barbe. Wenn hierüber auch keine eingehenden chemischen Angaben vorliegen, so kann nach dem Ergebnis unserer Nachprüfung doch kein Zweifel bestehen, daß es sich hier um die gleiche Substanz wie aus Elritzenhaut handelt. Das gleiche gilt für die blaufluorescierenden Substanzen, die M. Fontaine[13]) in den Häuten anderer Fische nachgewiesen hat. Nicht alle Fische aber enthalten den blaufluorescierenden Stoff; einige Arten besitzen statt dessen in der Haut eine *Grün*fluorescenz, die von Fontaine gemäß ihren Eigenschaften mit großer Wahrscheinlichkeit dem Lactoflavin zugeordnet wird. Die Tab. 1 enthält die Beobachtungen von Hadjioloff, von Fontaine und unsere eigenen, soweit sie jeweils über die der Voruntersucher hinausgehen.

Tabelle 1.

I. Blaufluorescenz

a) Beobachtungen von Hadjioloff:

Cypriniden. Barbe (Barbus fluviatilis L.), Bartgrundel (Cobitus barbatulus L.), Gründling (Gobio fluviatilis L.), Blei (Abramis brama L.), Hasel (Leuciscus leuciscus L.).

---

[6]) A. Gourévitch, C. r. Séances Soc. Biol. Filiales Assoc. **127**, 214, 1061 (1938).

[7]) H. v. Euler u. E. Adler, H. **223**, 105 (1934).

[8]) H. v. Euler, H. Hellström u. E. Adler, Z. vergl. Physiol. **21**, 739 (1935).

[9]) A. Gourévitch, C. r. Séances Soc. Biol. Filiales Assoc. **130**, 15 (1939).

[10]) H. v. Euler u. K. M. Brandt, Naturwiss. **23**, 544 (1935).

[11]) C. Schöpf, A. Kottler u. R. Reichert, A. **539**, 168 (1939).

[12]) A. Hadjioloff u. T. Kresteff, Bull. Histol. appl. **9**, 153 (1932).

[13]) C. r. **204**, 1367 (1937); M. Fontaine u. R. G. Busnel, C. r. **204**, 1591 (1937); **206**, 372, 1679 (1938).

b) Beobachtungen von Fontaine:

Cypriniden. Karpfen (Cyprinus carpio L.), Goldfisch (Carassius auratus L.), Schleie (Tinca vulgaris Cuv.).

Labriden. Lippfisch (französ. Labre).

Spariden. Geißbrasse (französ. Sargue).

c) Eigene Beobachtungen:

Cypriniden. Elritze (Phoxinus laevis Ag.), Rotfeder (Scardinius erythrophthalmus L.), Bitterling (Rhodeus amarus Bl.), Laube (Alburnus lucidus Heck.), Plötze (Leuciscus rutilus L.), Blicke (Blicca björkna L.), Perlfisch (Leuciscus Meidingeri Heck.), Strömer (Telestes agassizi Heck.), Aitel (Squalius cephalus Heck.).

Cyprinodontiden. Xiphophorus helleri var. rubra.

Salmoniden. Bachforelle (Salmo fario L.), Saibling (Salmo fontinalis Mitch.), Huchen (Salmo hucho L.), Blaufelchen (Coregonus wartmanni Bl.), Gangfisch (Coregonus macrophthalmus), Kilch (Coregonus acronus).

Perciden. Flußbarsch (Perca fluviatilis L.) *).

Esociden. Hecht (Esox lucius L.) *).

Cottiden. Koppe (Cottus gobio L.) *).

II. Grüne**), bzw. keine Fluorescenz.

a) Beobachtungen von Fontaine:

Anguilliden. Aal (Anguilla vulgaris L.), Meeraal (französ. Congre).

Muraeniden. Muräne (französ. Murène).

Siluriden. Katzenwels (Amiurus catus L.).

Gasterosteiden. Stichling (Gasterosteus aculeatus L., var. leiurus).

Blenniiden. Schleimfisch (französ. Blennie).

b) Eigene Beobachtungen:

Siluriden. Wels (Silurus glanis L.), Zwergwels (Amiurus nebulosus Raf.).

Gadiden. Quappe (Lota vulgaris Cuv.), Kabeljau (Gadus morrhua L.), Schellfisch (Melanogrammus aeglefinus L.).

Pleuronectiden. Scholle (Pleuronectes platessa L.).

Petromyzontiden. Flußneunauge (Petromyzon fluviatilis L.).

---

*) Die Extrakte aus der Haut von Flußbarsch, Hecht und Koppe fluorescieren mehr *weißlich-blau*. Diese Fluorescenz ist viel schwächer als die violettblaue der Cypriniden (vgl. Tab. 2, S. 72). Es war uns bisher nicht möglich, der Frage der Identität der diesen beiden Fluorescenznuancen zugrunde liegenden Stoffe nachzugehen. p_H-Abhängigkeit und Redoxcharakter sind sich zumindest sehr ähnlich.

**) Die Identität des grünfluorescierenden Stoffes mit Lactoflavin ist durch die Versuche von Fontaine nicht streng bewiesen. Man könnte z. B. auch an ein neues grünfluorescierendes *Pterin* (vgl. Xanthopterin!) denken.

Es ist schwer aus dieser Aufstellung mehr herauszulesen, als daß die Anwesenheit der Blau- bzw. Grünfluorescenz eine Familieneigenschaft zu sein scheint. Von Interesse ist der Hinweis Fontaines, daß die Gruppe II nur Arten mit fehlendem bzw. gering entwickeltem Schuppenkleid umfaßt, was durch die von uns beigebrachten weiteren Beispiele bestätigt wird. Die schuppenlose Koppe allerdings gehört wiederum zur Gruppe I, wird aber besser in einer *Untergruppe* mit geringer weißlich-blauer Fluorescenz abgetrennt, der auch der stark beschuppte Flußbarsch und der Hecht angehören. Hier sind die Verhältnisse noch nicht geklärt.

Bezüglich der histologischen Lokalisierung des Fluorescenzstoffes in der Fischhaut weichen die Angaben Hadjioloffs und Fontaines voneinander ab. Ersterer fand ihn in einer Bindegewebsschicht, die der Oberseite der Schuppen unmittelbar aufliegt, letzterer in den Melanophoren (beim Goldfisch in den gelben Pigmentzellen). Hadjioloffs Beobachtung würde mit der von Fontaine vermuteten Beziehung von Blaufluorescenz und Schuppenkleid gut übereinstimmen, Fontaines Angabe aber mehr mit unserem Befund, daß in der dunkel pigmentierten Rückenhaut und Schwanzflosse viel mehr des Fluorescenzstoffes enthalten ist als in der hellen Bauchhaut und den dort befindlichen Flossen. Wir haben die Ergebnisse unserer quantitativen Messungen an verschiedenen Fischarten in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Art	γ/g Frischgewicht						
	Rückenhaut	Rückenflosse	Schwanzflosse	Brustflossen	Bauchflossen	Afterflosse	Bauchhaut
Elritze . . .	1000	700	540	290	165		67
Xiphophorus	610	—	400	350	—	—	59
Rotfeder . .	610	380	240	120	96	122	8
Hecht*) . .	43	17	13	< 1	< 1	< 1	< 1
Koppe*) . .	27	12	6	5	4		4

*) Wegen des Unterschiedes in der Fluorescenzfarbe wurde hier mit dem Filter L 3 gemessen (über die Bestimmungsmethode vgl. im Versuchsteil). Die ohne Filter erhaltenen Werte liegen um etwa 85 Proc. höher. Als Absolutwerte sind diese Zahlen kaum zu brauchen.

Bemerkenswerterweise ist das Flavin der Aalhaut gleichfalls in den Melanophoren lokalisiert und kommt deshalb vorzugsweise ebenfalls in der Rückenhaut vor. Diese enthält 17—26 γ/g Frischhaut, die Bauchhaut weniger als 1 γ/g[14]).

Die *intakte* Haut eines lebenden Fisches fluoresciert weder blau noch grün. Aus der Tatsache, daß sowohl die Blau- als auch die Grünfluorescenz erst nach Einwirkung von verdünnter Essigsäure erscheint, schloß Fontaine, daß der Fluorescenzträger in beiden Fällen als Chromoproteid vorliege. Wir sind bezüglich der blauen Fluorescenz durch zahlreiche Versuche an lebenden Elritzen zu einem anderen Schluß gekommen und glauben diesen auch auf die Grünfluorescenz ausdehnen zu können. Schon sehr leichte Störungen genügen, um die Fluorescenz der Elritzenhaut zum Vorschein zu bringen, z. B. ein leichter Schnitt in die Haut oder das Entfernen einer Schuppe mit der Pinzette. Wenn man eine Elritze ohne jede äußere Verletzung tötet, z. B. durch Einleiten von Stickstoff ins Wasser oder durch Ersticken an der Luft, so tritt unter der Analysenlampe sichtbare Fluorescenz erst nach 1—2 Stunden langsam auf, offenbar mit Einsetzen autolytischer Prozesse. Alkohole, 1-proc. Formaldehyd- oder Urethanlösungen töten die Tiere fast momentan, wobei gleichzeitig die Fluorescenz austritt. Verdünnte Säuren und Alkalien bringen die Fluorescenz nur dann zum Vorschein, wenn die Schädigung des Tieres so weit geht, daß es innerhalb der Versuchsdauer (15 Minuten) stirbt. Dies geht aus folgender Aufstellung hervor:

Tabelle 3.

		Tod	Fluorescenz
Schwefel- oder Essigsäure	n/10	nach 3—5 Minuten	sofort nach dem Tod
	n/100	bleibt am Leben	keine
Natronlauge oder Ammoniak	n/10	nach 2 Minuten	sofort nach dem Tod
	n/100	nach etwa 10 Minuten	schon vor dem Tod

Die Untersuchung des Einflusses von 10-proc. *Neutralsalzlösungen* auf lebende Elritzen hatte das interessante

[14]) M. Fontaine, C. r. **204**, 1367 (1937).

Es ist schwer aus dieser Aufstellung mehr herauszulesen, als daß die Anwesenheit der Blau- bzw. Grünfluorescenz eine Familieneigenschaft zu sein scheint. Von Interesse ist der Hinweis Fontaines, daß die Gruppe II nur Arten mit fehlendem bzw. gering entwickeltem Schuppenkleid umfaßt, was durch die von uns beigebrachten weiteren Beispiele bestätigt wird. Die schuppenlose Koppe allerdings gehört wiederum zur Gruppe I, wird aber besser in einer *Untergruppe* mit geringer weißlich-blauer Fluorescenz abgetrennt, der auch der stark beschuppte Flußbarsch und der Hecht angehören. Hier sind die Verhältnisse noch nicht geklärt.

Bezüglich der histologischen Lokalisierung des Fluorescenzstoffes in der Fischhaut weichen die Angaben Hadjioloffs und Fontaines voneinander ab. Ersterer fand ihn in einer Bindegewebsschicht, die der Oberseite der Schuppen unmittelbar aufliegt, letzterer in den Melanophoren (beim Goldfisch in den gelben Pigmentzellen). Hadjioloffs Beobachtung würde mit der von Fontaine vermuteten Beziehung von Blaufluorescenz und Schuppenkleid gut übereinstimmen, Fontaines Angabe aber mehr mit unserem Befund, daß in der dunkel pigmentierten Rückenhaut und Schwanzflosse viel mehr des Fluorescenzstoffes enthalten ist als in der hellen Bauchhaut und den dort befindlichen Flossen. Wir haben die Ergebnisse unserer quantitativen Messungen an verschiedenen Fischarten in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Art	γ/g Frischgewicht						
	Rückenhaut	Rückenflosse	Schwanzflosse	Brustflossen	Bauchflossen	Afterflosse	Bauchhaut
Elritze . . .	1000	700	540	290	165		67
Xiphophorus	610	—	400	350	—	—	59
Rotfeder . .	610	380	240	120	96	122	8
Hecht*) . .	43	17	13	< 1	< 1	< 1	< 1
Koppe*) . .	27	12	6	5	4		4

*) Wegen des Unterschiedes in der Fluorescenzfarbe wurde hier mit dem Filter L 3 gemessen (über die Bestimmungsmethode vgl. im Versuchsteil). Die ohne Filter erhaltenen Werte liegen um etwa 85 Proc. höher. Als Absolutwerte sind diese Zahlen kaum zu brauchen.

Bemerkenswerterweise ist das Flavin der Aalhaut gleichfalls in den Melanophoren lokalisiert und kommt deshalb vorzugsweise ebenfalls in der Rückenhaut vor. Diese enthält 17—26 γ/g Frischhaut, die Bauchhaut weniger als 1 γ/g [14]).

Die *intakte* Haut eines lebenden Fisches fluoresciert weder blau noch grün. Aus der Tatsache, daß sowohl die Blau- als auch die Grünfluorescenz erst nach Einwirkung von verdünnter Essigsäure erscheint, schloß Fontaine, daß der Fluorescenzträger in beiden Fällen als Chromoproteid vorliege. Wir sind bezüglich der blauen Fluorescenz durch zahlreiche Versuche an lebenden Elritzen zu einem anderen Schluß gekommen und glauben diesen auch auf die Grünfluorescenz ausdehnen zu können. Schon sehr leichte Störungen genügen, um die Fluorescenz der Elritzenhaut zum Vorschein zu bringen, z. B. ein leichter Schnitt in die Haut oder das Entfernen einer Schuppe mit der Pinzette. Wenn man eine Elritze ohne jede äußere Verletzung tötet, z. B. durch Einleiten von Stickstoff ins Wasser oder durch Ersticken an der Luft, so tritt unter der Analysenlampe sichtbare Fluorescenz erst nach 1—2 Stunden langsam auf, offenbar mit Einsetzen autolytischer Prozesse. Alkohole, 1-proc. Formaldehyd- oder Urethanlösungen töten die Tiere fast momentan, wobei gleichzeitig die Fluorescenz austritt. Verdünnte Säuren und Alkalien bringen die Fluorescenz nur dann zum Vorschein, wenn die Schädigung des Tieres so weit geht, daß es innerhalb der Versuchsdauer (15 Minuten) stirbt. Dies geht aus folgender Aufstellung hervor:

Tabelle 3.

		Tod	Fluorescenz
Schwefel- oder Essigsäure	n/10	nach 3—5 Minuten	sofort nach dem Tod
	n/100	bleibt am Leben	keine
Natronlauge oder Ammoniak	n/10	nach 2 Minuten	sofort nach dem Tod
	n/100	nach etwa 10 Minuten	schon vor dem Tod

Die Untersuchung des Einflusses von 10-proc. *Neutralsalzlösungen* auf lebende Elritzen hatte das interessante

[14]) M. Fontaine, C. r. **204**, 1367 (1937).

Ergebnis, daß hierbei dem *Anion* die entscheidende Rolle zukommt. Nur *ein*wertige Anionen rufen die Fluorescenz hervor, zwei- und dreiwertige sind ohne Wirkung. Dies erinnert daran, daß die Zellpermeabilität für einwertige Ionen viel größer ist als für mehrwertige. Auffallenderweise geht die Gerinnung des Hautschleimes mit dem Fluorescenzaustritt parallel. Die Wertigkeit des Kations ist unter den Versuchsbedingungen nicht von Einfluß. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt:

Tabelle 4.

Salz	Tod nach Min	Fluorescenz	Hautschleim
$NaCl$	3—5	sofort stark	gerinnt
$MgCl_2$	3—4	sofort stark	gerinnt
$CaCl_2$.	5	sofort stark	gerinnt
$NaNO_3$	3	sofort stark	gerinnt
$Ca(NO_3)_2$	3	sofort stark	gerinnt
Na_2SO_4	6—7	zunächst nicht sichtbar nach 30 Min. sehr schwach	gerinnt nicht
$MgSO_4$	7	ebenso	gerinnt nicht
Na_2HPO_4 (8 Proc.)	5	ebenso	gerinnt nicht

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß es sich bei der Wirkung der Neutralsalzlösungen nicht um einen rein osmotischen Effekt (z. B. Zellsprengung) handelt, sondern vielleicht um eine spezifische Wirkung der Anionen auf das Eiweiß der Zellflüssigkeit oder der Zellmembran. Das erwähnte Verhalten des Hautschleimes legt diese Annahme nahe.

Wir suchten eine Entscheidung über den Bindungszustand des Fluorescenzstoffes in der Zelle durch die schonendste Methode der Zellsprengung herbeizuführen, durch Einfrieren der lebenden Elritze in flüssigem Stickstoff[15]). Ein solches Tier fluoresciert sofort nach dem Auftauen der Hautoberfläche in Wasser sehr stark. Wir schließen daraus, daß die blaufluorescierende Substanz in der Zellflüssigkeit nach Maßgabe ihrer Löslichkeit frei vorhanden ist. Die intakte Haut fluoresciert aber nicht, weil die Substanz in den dunkel-

[15]) F. Lynen, A. **539**, 1 (1939).

gefärbten Chromatophoren lokalisiert ist; sie kann nur durch deren Zerstörung sichtbar gemacht werden.

Isolierung.

Den Fortschritt der Reinigung verfolgten wir durch Messung der Fluorescenzstärke im Pulfrichphotometer mit der Analysenquarzlampe als Lichtquelle. Es sei die letzte der von uns durchgeführten Aufarbeitungen beschrieben.

Als Ausgangsmaterial dienten uns 3500 Weißfische (258 kg) aus dem Bodensee. Zur Verwendung kamen ausschließlich die Cypriniden *Leuciscus rutilus*, *Scardinius erythrophthalmus* und *Blicca björkna*. Die den frisch getöteten Tieren mit Pinzetten abgezogene Haut wog mitsamt den Schuppen frisch 26,6 kg. Sie wurde je nach Anfall mit etwa dem gleichen Gewicht Alkohol übergossen, der zur Konservierung und Vorextraktion diente. Der so entstehende, relativ verdünnte Alkohol nimmt wenig des Fluorescenzstoffes auf, entfernt aber zahlreiche Begleitstoffe und denaturiert das Eiweiß, so daß die später erhaltenen Extrakte leichter zu behandeln sind.

Die Vorextraktion mit Alkohol wurde noch zweimal wiederholt, dann extrahierten wir die Häute siebenmal mit verdünnter Essigsäure bis zur praktisch völligen Erschöpfung. Nach Einengen der vereinigten Extrakte führten wir eine Vorfällung mit Alkohol durch und fällten dann in der eingedampften Lösung mit Oxalsäure eine große Menge aus den Schuppen in Lösung gegangenes Calcium aus. Das Filtrat vom Calciumoxalat brachte man mit Ammoniak auf p_H 8—9 und fällte dann unter Vermeidung eines Überschusses mit Bleiacetat, wobei durch Zusatz von Ammoniak das p_H konstant gehalten werden mußte. Der Bleiniederschlag wurde mit Schwefelsäure zerlegt und der Fluorescenzstoff mit pyridinhaltigem Wasser vom Bleisulfat eluiert. Nach starkem Einengen dieser Lösung fiel der rohe Fluorescenzstoff aus mit einem Substanzgehalt von etwa 15 Proc.

Die weitere Reinigung bestand darin, daß man die Substanz in Ammoniak löste, von Ungelöstem abfiltrierte und nun wieder ausfällte, indem man das Ammoniak durch

Einengen der Lösung i. V. entfernte. Nach dreimaliger Ausführung dieser Operation (unter Zusatz von Tierkohle) erhielten wir ein etwa 65-proc. Präparat. Das UV-Absorptionsspektrum dieses Konzentrats, das wir Fräulein Dr. F. Pruckner von der Technischen Hochschule verdanken, zeigte nun eine bemerkenswerte Analogie zu dem des *Leukopterins*[16]) (vgl. Fig. 1, S. 77). Da die Löslichkeitseigenschaften und der hohe Stickstoffgehalt dieser Fraktion uns ohnehin eine Verwandtschaft mit den Pterinen nahegelegt hatten, empfahl es sich, die Weiterreinigung und schließliche Krystallisation nach den bei den Pterinen, speziell beim Leukopterin[17]) ausgearbeiteten Methoden zu versuchen. Dies führte uns rasch zum Ziel.

Durch Einleiten von Kohlendioxyd in die alkalische Lösung der Substanz stellten wir zunächst das schwer lösliche saure Natriumsalz dar und bekamen, als wir dessen alkalische Lösung in siedende verdünnte Salzsäure eintropften, sofort ein reines, annähernd farbloses Krystallisat. Ausbeute 24 Proc. bei einem Gesamtgehalt der Frischhaut von 1,08 g. Die Anreicherung ist 26000-fach. Wir geben der Substanz den Namen Ichthyopterin.

Die analytische Zusammensetzung des Ichthyopterins entspricht der Formel $C_7H_8O_3N_4$. Bei den bekannten Schwierigkeiten der Pterinanalyse sei der Vorbehalt erlaubt, daß sie durch weitere Bestimmungen, vor allem auch an Derivaten, zu bestätigen oder zu berichtigen ist.

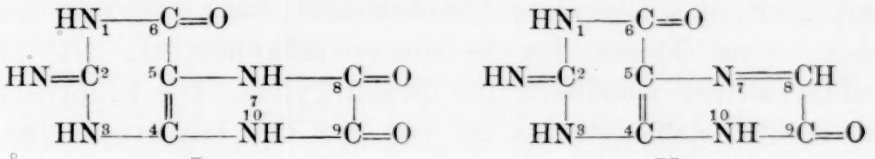
Wie schon erwähnt, ähnelt das UV-Absorptionsspektrum des Ichthyopterins, das wir in Fig. 1 wiedergeben, dem des Leukopterins $C_6H_5O_3N_5$ (I), das von Fräulein Dr. F. Pruckner nochmals gemessen wurde und ebenfalls in die Figur aufgenommen ist. Es bestehen aber im kurzwelligen Teil deutliche Unterschiede. Dagegen herrscht eine fast völlige Übereinstimmung in der Absorption des Ichthyopterins und des sog. „*Anhydroleukopterins*“[18]), das in Wahrheit 8-Desoxy-

[16]) H. Fromherz u. A. Kotzschmar, A. **534**, 283 (1938).

[17]) C. Schöpf u. H. Wieland, B. **59**, 2067 (1926); H. Wieland u. Mitarb. A. **507**, 226 (1933).

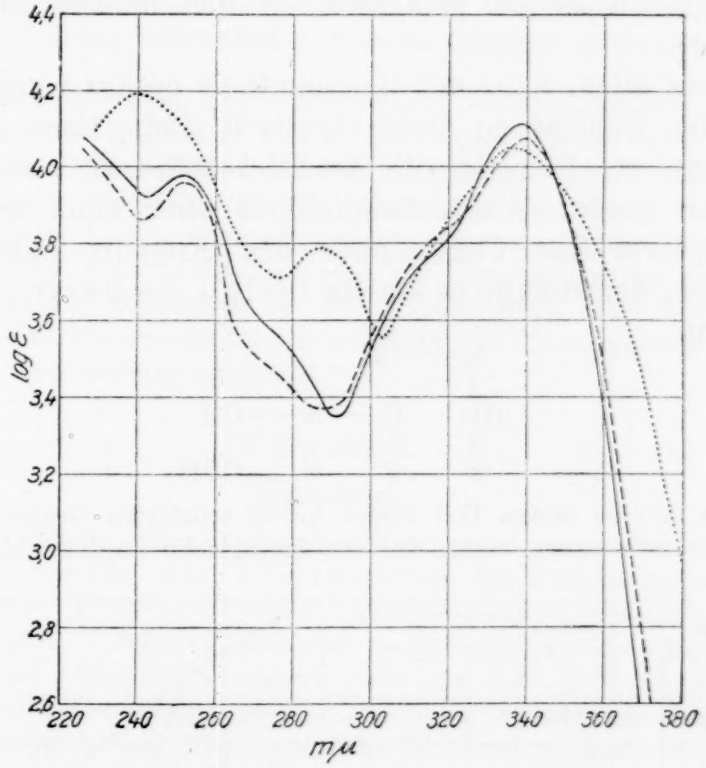
[18]) H. Wieland u. Mitarb. A. **507**, 237 (1933).

leukopterin[19]) $C_6H_5O_2N_5$ (II) ist. Auch in den sonstigen Eigenschaften steht das Ichthyopterin dem 8-Desoxy-leukopterin (Isoxanthopterin) näher als dem Leukopterin.



I

II



——— Ichthyopterin
– – – – – 8-Desoxy-leukopterin } in $^n/_{10}$-NaOH.
..... Leukopterin

Fig. 1*).

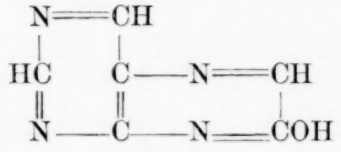
So zeigt es z. B. die charakteristische Redoxreaktion mit rauchender Jodwasserstoffsäure[19]), die beim Leukopterin,

*) Ich danke Fräulein Dr. F. Pruckner u. Herrn Dr. R. Purrmann für die Erlaubnis, die Absorptionskurven des Leukopterins und Anhydroleukopterins an dieser Stelle zu veröffentlichen.

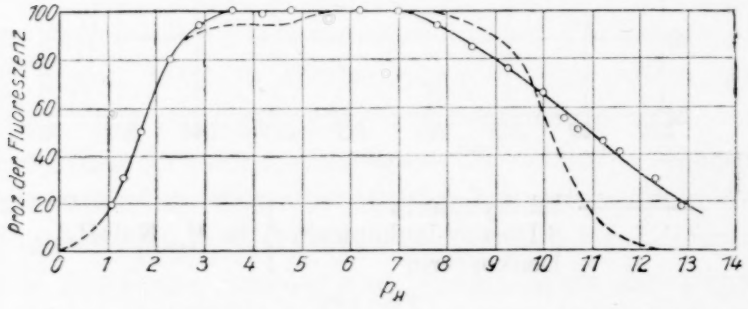
[19]) H. Wieland, A. Tartter u. R. Purrmann, A. **545**, 209 (1940); R. Purrmann, A. **548**, 284 (1941).

Xanthopterin (= 9-Desoxy-leukopterin) und auch beim 6-Desoxy-leukopterin *nicht* auftritt. Nach R. Purrmann[20], der außer den natürlichen Pterinen eine Reihe von weiteren Derivaten des Pteridins synthetisiert hat, darunter auch solche vom Typus des 8-Desoxy-leukopterins, ist diese Redoxreaktion spezifisch für diesen Typus. Die Fluorescenz des Anhydroleukopterins ist von der des Ichthyopterins in der Farbe nicht zu unterscheiden, in der p_H-Abhängigkeit — in großen Zügen gemessen — und in der Intensität ihr gleich.

Trotz allem kann mit Bestimmtheit gesagt werden, daß die beiden Substanzen nicht identisch sind. Dazu sind die Analysenwerte, besonders die des Stickstoffes, zu verschieden. Mit sehr großer Wahrscheinlichkeit aber kann man dem Ichthyopterin das Chromophor des Anhydro-leukopterins zuerteilen, demzufolge es als ein Derivat des 9-Oxy-pteridins erscheint.



Aus den im ersten Teil dieser Arbeit erörterten Gründen halten wir es für interessant, einige für die biologische Funktion des Lacto-



——— Ichthyopterin - - - - - Lactoflavin

Fig. 2.

flavins wichtige Eigenschaften mit denen des Ichthyopterins zu vergleichen. In Fig. 2 ist die p_H-*Abhängigkeit* der Fluorescenzen des Ichthyopterins und des Lactoflavins[21] eingezeichnet. Man sieht, daß

[20] Privatmitteilung.

[21] R. Kuhn u. G. Moruzzi, B. **67**, 888 (1934).

sich beide Kurven recht ähneln, im sauren Abfall sogar identisch sind, während im alkalischen Gebiet die Übereinstimmung weniger gut ist.

Das *Redoxpotential* des Lactoflavins haben R. Kuhn und P. Boulanger[22]) zu $-0{,}185$ Volt (p_H 7; 20°) bestimmt. Das des Ichthyopterins dürfte nicht allzu weit davon entfernt liegen. Dafür spricht unsere Beobachtung, daß auch das Lactoflavin die Redoxreaktion mit Jodwasserstoffsäure gibt. Eine genauere Messung mit Redoxindikatoren, die wir auszuführen versuchten, halten wir wegen der geringen Löslichkeit des Pterins nicht für zuverlässig. Wir fanden für das Ichthyopterin ein Normalpotential E'_0 jenseits von $-0{,}3$ Volt. Wir werden dieser Frage, die uns im Zusammenhang mit Versuchen über die biologische Bedeutung interessiert, mit neuem Material nachgehen.

Wir danken Herrn Prof. von Frisch herzlich für Überlassung von Fischen und Benützung von Einrichtungen des Zoologischen Institutes. Dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Seenforschung und Seenbewirtschaftung Langenargen a. B., besonders dem Kuratoriumsvorsitzenden Herrn E. Kauffmann, danken wir sehr für die Besorgung großer Mengen von Weißfischen und die Überlassung der Institutseinrichtungen zur Benützung bei der Aufarbeitung. Die Bayerische Akademie der Wissenschaften unterstützte die Untersuchuug durch Gewährung von Stiftungsmitteln.

Versuche.

Isolierung.

Meßverfahren. Die Stärke der Fluorescenz wurde im Pulfrichphotometer gemessen. Als Lichtquelle diente die Analysenquarzlampe, deren hinteres Fenster mit einem Schwarzglas versehen war. Als Vergleichslösung benützten wir eine vorgereinigte sterile Lösung des Ichthyopterins. Höhere Konzentrationen als etwa 0,8 γ/ccm dürfen so nicht verglichen werden, weil dann keine lineare Proportionalität von Konzentration und Fluorescenz besteht. Es empfiehlt sich, die Fluorescenzhelligkeit der Standardlösung der der zu untersuchenden Lösung möglichst anzunähern, jedenfalls aber keine Lösungen zu vergleichen, deren schwächere weniger als 30 Proc. der Fluorescenz der stärkeren zeigt. Ein Filter ist unnötig, solange man gleiche Fluorescenzfarben vergleicht, was praktisch fast immer der Fall ist. Lediglich die Werte der Tab. 2 für Hecht und Koppe sind mit dem Filter *L* 3 gemessen. Für Vergleichsmessungen sei angegeben, daß der Zeißsche Fluorescenzstandard *B* einer Lösung entspricht, die 0,054 γ getrockneten Ichthyopterins im Kubikzentimeter enthält, gemessen in einer 30 mm langen Glasküvette (ohne Filter). Für den praktischen Gebrauch empfiehlt sich die Verwendung dieses Standards

[22]) B. **69**, 1557 (1936).

nicht, wegen des Unterschiedes der Fluorescenzfarbe, der die genaue Messung erschwert. Die untere Grenze der guten Meßbarkeit liegt bei etwa 0,04 γ Ichthyopterin/ccm bei Verwendung der 30 mm-Küvette.

Aufarbeitung. 26,6 kg Frischhaut (einschließlich der Schuppen) mit einem Gehalt von *1,08 g* getrocknetem Ichthyopterin (im folgenden bedeuten die *kursiv* gedruckten Gewichtsangaben jeweils den Gehalt an Ichthyopterin) werden dreimal mit je 40 Liter Alkohol einige Tage stehen gelassen und dann siebenmal mit je 30 Liter verdünnter Essigsäure (zunächst mit 10, dann mit 5 und 4 Proc. Essigsäuregehalt) je 1 Tag extrahiert (*990 mg*), wobei die Ansätze durch etwas Toluol steril gehalten werden. Die vereinigten Extrakte werden i. V. stark eingeengt und von 1,9 kg Niederschlag abzentrifugiert. Die Lösung (5,4 Liter, *950 mg*) fällt man mit 11 Liter Alkohol, den entstehenden Niederschlag zentrifugiert man ab. Die Lösung (17 Liter, *915 mg*) wird mit 850 g krystallisierter Oxalsäure versetzt und vom Calciumoxalat abgenutscht. Das Filtrat (*885 mg*) wird auf 4 Liter eingeengt und mit Ammoniak auf p_H 8 bis 9 gebracht. Dann wird mit Bleiacetatlösung gefällt, wobei man durch weiteren Zusatz von Ammoniak den p_H-Wert in den angegebenen Grenzen hält. Ein Überschuß von Bleiacetat ist zu vermeiden; es sind etwa 380 g $PbAc_2 . 3 H_2O$ nötig. Der abzentrifugierte Niederschlag wird mit Schwefelsäure zerlegt und das Bleisulfat häufig mit einem Wasser–Pyridin-Gemisch (2 : 1) eluiert. Das Eluat (*606 mg*) befreit man mit Barytwasser von einem geringen Schwefelsäure-Überschuß und engt das Filtrat vom Bariumsulfat (*538 mg*) i. V. auf 300 ccm ein. Dabei entsteht ein Niederschlag (3,38 g, *520 mg*), der abzentrifugiert wird. Dieser rohe Fluorescenzstoff wird in verdünntem Ammoniak gelöst und von Unlöslichem (0,71 g) mit 15000 Touren abzentrifugiert. Nach Behandlung mit Tierkohle engt man die Lösung i. V. wieder ein. Durch Entfernen des Ammoniaks wird dabei die Substanz wieder ausgefällt und kann bei 15000 Touren abzentrifugiert werden: 1,61 g, (*480 mg*). Diese Operation wird noch zweimal wiederholt und so 488 mg (*292 mg*) angereicherten Ichthyopterins

erhalten. Man löst es in 8 ccm n/2-Natronlauge und fällt durch Sättigen mit Kohlendioxyd das gelbliche Natriumsalz (*281 mg*) aus. Dies wird in 18 ccm n/2-Natronlauge gelöst, mit Tierkohle filtriert und in 30 ccm siedende n-Salzsäure eingetropft. Das Ichthyopterin fällt krystallisiert aus: 274 mg (*248 mg*). Ausbeute also 24 Proc.

Eigenschaften. Das Ichthyopterin krystallisiert in fast farblosen, gelbstichigen dünnen Nadeln, die zu vielstrahligen Sternchen („Igeln") vereinigt sind.

Analysen. Präparat I ist das oben erhaltene Krystallisat. Es wurde bei 60° i. V. getrocknet. Abnahme 9,52 Proc. II ist das durch je eine Fällung mit Kohlen- und Salzsäure weitergereinigte Präparat I. Trocknung bei 100° i. V., Abnahme 10,85 Proc. Substanz III und IV wurde nochmals über das Natriumsalz und zweimal mit Salzsäure gefällt. III wurde bei 140° i. Hochv. getrocknet. Abnahme 9,62 Proc. Da bei den Trocknungen eine geringfügige Dunklerfärbung eintrat, wurde IV nur bei Zimmertemperatur i. Hochv. getrocknet. Abnahme 8,27 Proc. (CH), 5,18 Proc. (N).

3,175, 3,834, 4,304, 4,410 mg Subst.: 4,959, 5,976, 6,715, 6,840 mg CO_2. 1,184, 1,385, 1,670, 1,810 mg H_2O. — 3,070, 3,673, 2,745, 3,748 mg Subst.: 0,714 (23°, 712 mm), 0,934 (22°, 720 mm), 0,675 (25°, 758 mm), 0,885 (23,5°, 758 mm) ccm N_2.

$C_7H_8O_3N_4$ (196,2)	Ber.	C 42,86	H 4,11	N 28,56
	Gef. I	„ 42,62	„ 4,17	„ 27,76
	„ II	„ 42,54	„ 4,04	„ 27,88
	„ III	„ 42,58	„ 4,34	„ 28,11
	„ IV	„ 42,33	„ 4,59	„ 27,12

Substanz IV ist offenbar nicht völlig getrocknet.

Man sieht, daß eine weitere Reinigung auf diesem Weg nicht möglich ist; auch die Fluorescenzintensität wird durch das Umfällen nicht gesteigert.

Die Löslichkeit des Ichthyopterins in Wasser oder verdünnter Salzsäure beträgt etwa 0,3 mg/ccm. Die Folinsche Harnsäureprobe mit Phosphor–Wolframsäure fällt negativ aus. Die Substanz gibt eine sehr schwache Murexidreaktion, schwächer noch als Leukopterin. In konzentrierter Jodwasserstoffsäure löst sie sich unter Jodausscheidung, beim Verdünnen mit Wasser wird das Jod von der Leukoverbindung wieder reduziert.

Die Fluorescenz des Ichthyopterins wird erregt vom Wellenbereich 265—390 mμ, also vom Gebiet der langwelligsten Absorptionsbande. Das Fluorescenzspektrum, das Fräulein Dr. Pruckner aufgenommen hat, zeigt eine breite verwaschene Bande von etwa 450—475 mμ und eine sehr schwache Bande im äußersten Rot bei etwa 690 mμ.

p_H-*Abhängigkeit der Fluorescenz.* Kurve vgl. Fig. 2, S. 78. Zum Einstellen des p_H diente Salzsäure für 1,08—1,35, Citrat-Salzsäure für 1,69—4,79, Phosphat für 6,22—7,78, Glykokoll-Natronlauge für 8,56—12,38 und Natronlauge für 12,90. Die Konzentration der Puffer war m/20, die des Ichthyopterins 0,5 γ/ccm. Ein Salzeffekt der Puffer war nicht zu bemerken. Die p_H-Werte wurden mit der Chinhydron- bzw. Wasserstoffelektrode gemessen.

Redoxpotential. Verwendet wurden 0,02-proc. Farbstofflösungen in $^m/_{15}$-Phosphatpuffer von p_H 7. Von diesen Lösungen wurden je 2 ccm in einem Schenkel eines zweischenkeligen evakuierbaren Rohres mit Natriumhyposulfitlösung entfärbt und nun so lange mit Luft geschüttelt, bis die Farbe des Indikators gerade wieder auftrat. Nun wurde evakuiert und die Lösung in den zweiten Schenkel gekippt, in dem sich festes Ichthyopterin befand und 10 Minuten lang geschüttelt. In einem Blindversuch wurde festgestellt, daß sich unter diesen Umständen etwa 150 γ Ichthyopterin pro Kubikzentimeter auflösen. Keiner der geprüften reduzierten Indikatoren, deren negativster Neutralrot ($E'_0 = -0{,}32$ Volt) war, konnte Ichthyopterin reduzieren. 8-Desoxy-leukopterin verhielt sich entsprechend. Im Kontrollversuch oxydierte Lactoflavin Leuko-Safranin T ($E'_0 = -0{,}29$ Volt), nicht aber Leuko-Indigo-disulfonat ($E'_0 = -0{,}11$ Volt).

(Abgeschlossen am 9. März 1943.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Senator e. h. H. Degener), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

Das große internationale Nachschlagewerk
für alle Fragen der
Erdöl- und Treibstoffwirtschaft

1934 ist erschienen:

Chemisch-technische Entwicklung auf dem Gebiete der Kohlenwasserstofföle 1928—1932

Herausgegeben vom Chefredakteur des Chemischen Zentralblattes Dr. M. PFLÜCKE; bearbeitet an Hand der internationalen Zeitschriften- und Patentliteratur unter Mitwirkung von Fachgenossen von Dipl.-Ing. C. WALTHER. Mit Geleitwort von Prof. Dr. Ubbelohde, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Mineralölforschung. XVIII, 695 Seiten mit 38 Abbildungen.

Brosch. RM 58.–, Lwd. geb. RM 60.– (Inland postfrei)

„Die neuesten Arbeiten über die wissenschaftliche Erforschung der physikalischen und chemischen Eigenschaften von Erdöl und seinen Produkten, sowie die jüngsten technischen Erfahrungen und Verbesserungen seiner Gewinnung, Verarbeitung und Verwertung sind mit erstaunlicher Vollständigkeit nach den Originalarbeiten referiert worden. ... Im besonderen sind zu erwähnen die den einzelnen Kapiteln vorangestellten knappen, aber instruktiven Einleitungen, die dem Werke den Charakter eines geschlossenen Ganzen verleihen und dem Fernerstehenden durch Bild und Text die willkommene Möglichkeit zur einführenden Orientierung geben. Gerade diese Einleitungen dürften dem Buch über die Fachwelt hinaus einen größeren Leserkreis schaffen. ... Ein ausgezeichnetes Sachregister von fast 30 Seiten erleichtert das Zurechtfinden in dem umfangreichen Werke. ... Wer irgendwie mit den Problemen der Kohlenwasserstofföle in Wissenschaft oder Technik zu tun hat, dem wird das Buch eine willkommene Bereicherung seiner Bibliothek sein. In den Öl- und Kohlelaboratorien der Welt wird das Werk einen dauernden Platz finden."

(Aus: Zschr. f. physik. Chemie, Abt. A, Bd. 172, Heft 5)

Ausführlicher Prospekt kostenlos

VERLAG CHEMIE, G. M. B. H., BERLIN W 35

Inhalt.

Seite

Bernhard Witkop, Zur Konstitution des Yohimbins und seiner Abbauprodukte. Mit 3 Figuren im Text 83

Franziska Pruckner und Bernhard Witkop, Die Konstitution einiger Derivate der Harmanreihe im Lichte ihrer UV-Spektren. Mit 10 Figuren im Text 127

Walter Siedel, Neuartige Darstellung von α-Oxypyrrolen, Beispiel einer intramolekular gekoppelten Reaktion 144

Walter Siedel und Fritz Winkler, Oxydation von Pyrrolderivaten mit Bleitetraacetat. Neuartige Porphyrinsynthesen. Mit 1 Tafel . . 162

Walter Siedel und Fritz Winkler, Über Di-opsopyrro-chinon . . . 201

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung.

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die **Korrekturen rasch zu erledigen.** Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. **Methyl-naphtyl-keton,** nicht „Methylnaphtylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Die Wiedergabe der **Analysen** ist von Band 430 an in der Schreibweise festgelegt. Wenn für dieselbe Substanz mehrere Analysen gleicher Art gebracht werden, empfiehlt sich die Anordnung gemäß folgendem Beispiel: 0,1270, 0,1404, 0,1176 g Subst.: 0,2854, 0,3062, 0,2459 g Co_2, 0,0903, 0,1244, 0,0990 g H_2O.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion.

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, München, Sophienstr. 9.

30 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert, eine größere Zahl unter Berechnung.

Abonnementspreis je Gruppe von 4 Bänden (z. B. 553—556 usw.) Inland und Ausland RM. 40.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 30.— bei Zahlung in Devisen, freier Reichsmark oder auf Verrechnungskonto. Einzelne Bände (soweit noch lieferbar) RM. 11.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 8,25; Einzelhefte RM. 4.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 3.—.

Copyright 1943 by Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin.

Zur Konstitution des Yohimbins und seiner Abbauprodukte;

von Bernhard Witkop.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

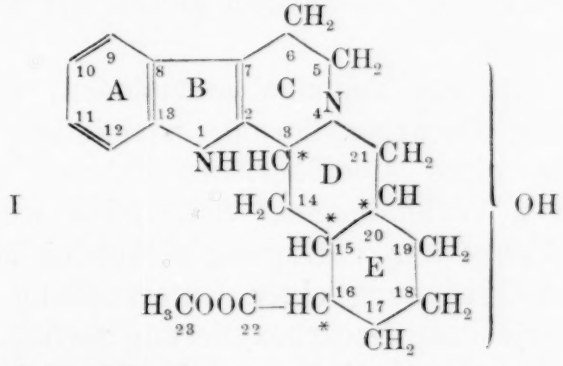
Mit 3 Figuren im Text.

(Eingelaufen am 28. Januar 1943.)

Inhalt.

I. Die Decarboxylierung der Yohimboasäure, S. 84.
Yohimbon. — Yohimbol. — Desoxy-yohimbol. — „Tetrahydro-yobyrin".
II. Die Stellung der Hydroxylgruppe, S. 86.
Die Oppenauer-Dehydrierung des Yohimbins, Yohimbens und Alloyohimbins. — Yohimbol und Epi-yohimbol. — α-Iso-yohimbin. — Die Zinkstaub-Destillation des Yohimbins.
III. Zur Stereochemie des Ringes E, S. 90.
IV. Die Aromatisierung des Ringes D, S. 92.
V. Die Aromatisierung des Ringes C, S. 93.
Yobyrin. — Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure. — Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure. — „Keto-yobyrin".
Versuchsteil, S. 99.

Hauptsächlich durch die Arbeiten von Barger[1]), Hahn[2]), Wibaut[3]), Scholz[4]), ist die Yohimbin-Molekel, wie das Formelbild zeigt, festgelegt.



I

[1]) Chem. Soc. **1933**, 614.
[2]) B. **67**, 686 (1934); A. **520**, 123 (1935).
[3]) Rec. **54**, 85 (1935).
[4]) Helv. chim. Acta. **16**, 1343 (1933); **18**, 923 (1935).

Über die Stellung der sekundären alkoholischen Hydroxylgruppe fehlten bisher positive experimentelle Anhaltspunkte. Geeignet für die Untersuchung der Haftstelle der OH-Gruppe schien der Alkohol Yohimbol zu sein, der aus der Yohimboasäure, dem Verseifungsprodukt der Esterbase Yohimbin, bei der Decarboxylierung in schlechter Ausbeute entsteht[1]).

I. Die Decarboxylierung der Yohimboasäure.

Nur unter recht gewaltsamen Bedingungen ist diese Säure bereit, ihre Carboxylgruppe abzustoßen: Erhitzen mit Natronkalk auf 350° ist die Voraussetzung. Der Verdacht, daß bei diesen extremen Verhältnissen bereits Wirkungen des Alkalis einsetzen, wie sie bei nicht viel höherer Temperatur die Alkali-Schmelze bewirkt, erwies sich als nicht unbegründet. Zwar bestätigten sich bei dem so gewonnenen „Yohimbol" alle dafür angegebenen Daten wie Schmelzpunkt und Drehung, jedoch ließen die Analysenergebnisse deutlich erkennen, daß der Körper nicht der Formel des Yohimbols $C_{19}H_{24}ON_2$, sondern einer wasserstoffärmeren Verbindung $C_{19}H_{22}ON_2$ entsprach. Die Vermutung lag nahe, daß die zwei fehlenden Wasserstoffatome der sekundären Hydroxylgruppe entnommen waren und aus dem Alkohol das Keton entstanden war. In der Tat reagierte das „Yohimbol" unvermittelt mit einer salzsauren Lösung von Dinitrophenylhydrazin und gab ein schwerlösliches, definiertes Hydrazon. Demgemäß erhielt die Ketobase den Namen *Yohimbon.*

Es galt nun, das Yohimbol aufzufinden, wozu die Bedingungen der Decarboxylierung mannigfach abgeändert wurden. Alle diese Modifikationen führten zu anderen, teilweise neuen Verbindungen. Schließlich wurden die in genügender Menge zur Verfügung stehenden Mutterlaugen der Yohimbon-Gewinnung einer Untersuchung unterzogen. Bei der beschriebenen Decarboxylierung zerfällt die Molekel zum Teil in Indolbruchstücke und Isochinolin, wie dies ja präparativ bei der Kalischmelze der Yohimboasäure bereits

[1]) Hahn u. Stenner, Ber. **61**, 278 (1928).

Barger und Field[1]) auswerteten. Direkte Krystallisationsversuche blieben erfolglos. Indessen gelang es, das *Yohimbol* als methanol-schwerlösliches Jodmethylat zu isolieren, wenn man die Lösung der amorphen Mutterlaugen in Methanol mit Methyljodid versetzte.

Ein unerwartetes Ergebnis brachte die Milderung der Alkalieinwirkung durch Verwendung von Thalliumhydroxyd, die gleichzeitige Herabsetzung der Temperatur auf 300°, sowie die kürzere Einwirkungszeit der Hitze: Dabei entstand nämlich eine Base der Formel $C_{19}H_{24}N_2$, die als *Desoxyyohimbol* bezeichnet wurde. Das Wesen der Alkalischmelze beruht in einer durch die Zersetzung des Wassers — in diesem Falle genügen Krystallwasser und Feuchtigkeit — bedingten gleichzeitigen Sauerstoff- und Wasserstoffentwicklung. Der Gedanke einer solchen Disproportionierung wird durch die Auffindung des Desoxyyohimbols, das sicherlich auch bei der Natronkalkdestillation entsteht, gestützt: Der Reaktionsmechanismus ist also so zu deuten, daß allem voraus die Carboxylgruppe abgespalten wird und das verbleibende Yohimbol unter der Wirkung des Alkalis sich in Yohimbon und Desoxyyohimbol disproportioniert.

Ließ man die Natronkalk-Decarboxylierung nicht wie bei der Yohimbongewinnung rasch vor sich gehen, sondern unter stetem und langsamem Erwärmen auf 330°, so kam die dehydrierende Wirkung des Alkalis besonders zur Geltung. Es ließ sich nämlich „*Tetrahydro-yobyrin*" isolieren, eine Verbindung, die sowohl von der Kalischmelze der Yohimboasäure, wie von der Selendehydrierung des Yohimbins her bekannt ist.

Eine wichtige Beobachtung führte dazu, den richtigen Weiterweg einzuschlagen. Erhitzte man nämlich Yohimboasäure mit Kupferpulver und Kupferoxyd, so begann die CO_2-Abspaltung bereits bei 225°, also unter dem Schmelzpunkt der Yohimboasäure (259°). Dewar und King[2]) erhielten dabei in verbesserter Ausbeute Yohimbon. Lag hier

[1]) Soc. **107**, 1025 (1915). [2]) Nature **148**, 25 (1941).

eine rein katalytische Wirkung zugrunde oder bewirkte ein gelindes Oxydationsmittel die leichtere Decarboxylierung? Im zweiten Fall mußte eine Beziehung zwischen Hydroxyl- und Carboxylgruppe bestehen. Die Neigung zur Yohimbonbildung unter den mannigfachsten Bedingungen ließ vermuten, daß die Decarboxylierung besonders leicht eintrat, wenn die Oxydation der Hydroxylgruppe zur Ketogruppe vorausgegangen war. Dies war verständlich, wenn man die Hydroxylgruppe in β-Stellung zur Carboxylgruppe annahm. Durch gelinde Oxydation mußte es also gelingen, die sekundäre alkoholische Hydroxylgruppe in das Keton überzuführen und im Falle des Yohimbins den entstandenen β-Keto-carbonsäure-ester durch seine leichte Verseifbarkeit und seine Neigung, CO_2 abzuspalten, zu indentifizieren.

II. Die Stellung der Hydroxylgruppe.

Besonders geeignet für die Ortsbestimmung schien die *Dehydrierung des Yohimbins nach Oppenauer.* Dabei entstand unter Verwendung von Aluminium-phenolat als Katalysator, Cyclohexanon als Oxydationsmittel, Xylol als Lösungsmittel nach 40-stündiger Reaktionsdauer in 90-proc. Ausbeute *Yohimbon.* Unter den gewählten Bedingungen folgte auf die Oxydation des Alkohols Yohimbin zum nicht faßbaren β-Keto-ester „Yohimbinon" unmittelbar die Verseifung und Decarboxylierung.

Dieses Ergebnis macht eine Ergänzung zum Reaktionsmechanismus der Decarboxylierungsreaktion erforderlich. Die Annahme, daß in erster Phase die Carboxylgruppe abgespalten wird, ist begründet durch die Auffindung von Yohimbol in den Yohimbon-Mutterlaugen. Anders ist seine Entstehung gar nicht denkbar, denn nur so ist es zu erklären, warum Yohimboasäure als β-Oxy-carbonsäure nicht Wasser abspaltet und „Apo-yohimbol" bildet. Yohimbol, wie sich später zeigte, spaltet nur schwer Wasser ab und wird überdies durch seine rasche Entfernung bei dem schnellen Erhitzen bei der Natronkalk-Destillation an der Wasserabspaltung verhindert. Die Decarboxylierung kann aber auch so vor sich gehen, daß sich erst die β-Keto-

säure bildet, die dann leicht CO_2 verliert. Die Überlagerung beider Vorgänge vermittelt dieses etwas komplexe Bild der Decarboxylierung.

Die Haftstelle der Hydroxylgruppe ist also Kohlenstoffatom 17. Nachdem Scholz aus Ausschließungsüberlegungen heraus die Kohlenstoffatome C_{21} und später C_{14} als Träger der Hydroxylgruppe für möglich hielt, war es Hahn[1]), der auf Grund von Überlegungen, zu denen ihn synthetische Versuche zum Aufbau des Yohimbol-Skeletts anregten, nur Kohlenstoffatom 17 als mögliche Haftstelle der Hydroxylgruppe sah.

Bei der großen Zahl von Isomeren des Yohimbins war es möglich, daß der Unterschied auf einer andersartigen gegenseitigen Anordnung der funktionellen Gruppen, OH und COOH, beruhte. Yohimbin, Yohimben, Iso-yohimbin und γ-Yohimbin liefern bei der Natronkalk-Destillation dasselbe Yohimbon, nicht dagegen *Allo-yohimbin.* Die Ausführung der Oppenauer-Oxydation mit Allo-yohimbin lieferte unter genau den gleichen Bedingungen wie beim Yohimbin das bereits unter „Allo-yohimbol" beschriebene[2]) *Allo-yohimbon.* Die Verschiedenheit des Allo-yohimbins liegt also weder in der Stellung noch in der Konfiguration von Hydroxyl- und Carboxylgruppe. Vielmehr zeigt die Gegenüberstellung der optischen Daten (gemessen in Pyridin),

Allo-Yohimbin $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$ Yohimbin $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$
Allo-yohimbon $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ Yohimbon $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$

daß offenbar im Ring C oder D ein Unterschied in der Ringverkettung (exo- oder endo-Form) unter annähernder Umkehrung der optischen Eigenschaften verantwortlich zu machen ist.

Nun war noch das Yohimben zu prüfen. Das Methylbetain der Yohimbensäure (II) ließ sich nämlich

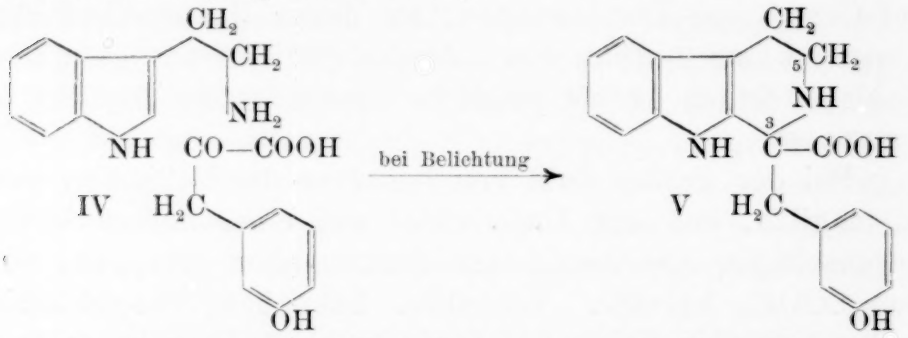
$$\text{II} \quad R\left\{\begin{array}{l} -\text{COO}- \\ \equiv\overset{+}{\text{N}}\diagdown\text{CH}_3 \end{array}\right. \xrightarrow{320^\circ} R\left\{\begin{array}{l} -\text{COOCH}_3 \\ \equiv\text{N} \end{array}\right. \quad \text{III}$$

---

[1]) Hahn u. Werner, A. **520**, 123 (1935).

[2]) Hahn u. Stenner, a. a. O.

zum Yohimben (III) umlagern[1]). Aus dieser Wanderung der Methylgruppe schloß Hahn, daß es sich hier um ein Betain mit zur Carboxylgruppe α-ständigem Stickstoff handelte. Für die Stellung der Carboxylgruppe waren demnach C_5[2]) (Tryptophan-Stellung) oder C_3 [Bildung des Harmanringes (V) aus Tryptamin und m-Oxy-phenyl-brenztraubensäure (IV)] diskutabel[3]).



Die Oppenauer-Dehydrierung entschied auch hier zugunsten der normalen β-Ketosäure-Anordnung. Die erhaltene Keto-Base war überraschenderweise mit Yohimbon nicht identisch und lieferte auch ein anderes Dinitrophenylhydrazon. Der Unterschied des Yohimbens von Yohimbin liegt wohl in der Verknüpfung der Ringe D und E. Diese sterische Verschiedenheit wird möglicherweise unter den extremen Bedingungen der Natronkalk-Destillation (350°) aufgehoben, denn Hahn erhielt aus Yohimbensäure normales Yohimbon, während sie bei der Oppenauer-Dehydrierung erhalten bleibt.

Die Betain-Umlagerung des Yohimbens besitzt für die Struktur dieses Isomeren keinerlei Beweiskraft. Wie Willstätter[4]) zeigte, lagert sich δ-Trimethyl-valero-betain leicht in Dimethyl-amino-valeriansäure-methylester um. Dieselbe Umlagerung hat für ε-Trimethyl-capro-betain V. Prelog[5]) dargetan. Mit noch größerer Leichtigkeit gehen die höheren Betaine, ξ-Trimethyl-pentadeka-betain und π-Trimethyl-

[1]) Hahn u. Stenner, a. a. O.
[2]) Harvey, Miller u. Robson, Soc. **1941**, 153.
[3]) Hahn u. Werner, A. **520**, 123 (1935).
[4]) Ber. **37**, 1833 (1904).
[5]) Coll. Trav. chim. Tschechoslov. **2**, 712 (1930).

heptadeka-betain quantitativ in ihre Ester über[1]). Es liegt kein Grund vor, warum nicht die Betaine sämtlicher Yohimbin-Alkaloide zu dieser Umlagerung befähigt sind.

Die Reduktion des Yohimbons nach Meerwein-Ponndorf lieferte erwartungsgemäß zwei Basen: das in Äther schwerer lösliche *Yohimbol* und das leichter lösliche *Epi-yohimbol*. Die Zuordnung geschah durch die Darstellung der Jodmethylate und den Vergleich mit dem nativen, durch Decarboxylierung gewonnenen Yohimbol-jodmethylat. Wie oft in der Natur, scheint auch hier das natürliche Yohimbol die energiereichere *cis*-Verbindung zu sein, die auch den niedrigeren Schmelzpunkt besitzt. Gegenüber der Reihe der Sterine[2]) erfolgte die Umlagerung in die stabilere, höher schmelzende *trans*-Form leichter, nämlich schon unter den Bedingungen der Reduktion, wenn man diese zeitlich genügend ausdehnte. Als β-Oxysäure spaltet Yohimbin schon bei der Einwirkung konz. Schwefelsäure in der Kälte Wasser ab und geht in Apo-yohimbin über[3]). Yohimbol spaltet nicht leicht Wasser ab.

Hydracrylsäure kann in Acrylsäure übergehen, ebenso Yohimbin in Apo-yohimbin. Umgekehrt kann Acrylsäure sowohl in Hydracrylsäure wie auch unter gewissen Bedingungen in Milchsäure übergehen[4]).

Unter der katalytischen Einwirkung von Palladium-Tierkohle lagert Apo-yohimbin in 50-proc. essigsaurer Lösung Wasser so an, daß man die α-Oxysäure erhält, das *α-Iso-yohimbin*. Dieses läßt sich zur α-Iso-yohimboasäure verseifen. Die Abspaltung von Kohlenoxyd mit konz. Schwefelsäure in der Wärme, wie sie für α-Oxysäuren charakteristisch ist, geht nur schlecht, weil der tertiäre Alkohol unter diesen Bedingungen schon Wasser abspaltet. Noch deutlicher wird dies Verhalten bei der Acetylierung, die gemäß einem all-

[1]) Kuhn u. Giral, Ber. **68**, 387 (1935).

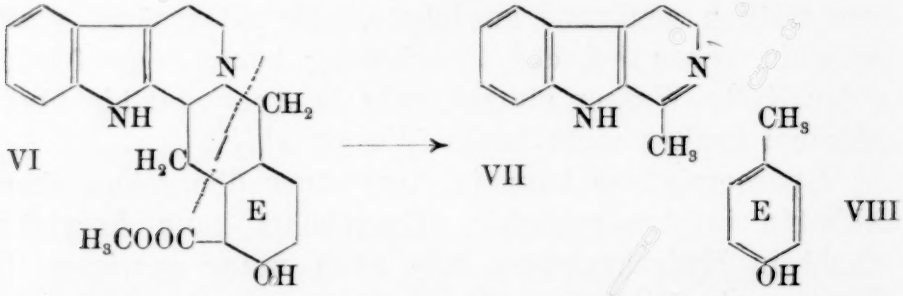
[2]) Copro-sterin $\xleftarrow[180°]{NaOR}$ Epi-coprosterin, Windaus, Ber. **48**, 857 (1915); **49**, 1724 (1916).

[3]) Barger u. Field, Soc. **123**, 1038 (1923).

[4]) Richter-Anschütz, Chemie d. Kohlenstoffverb., Leipzig 1928, S. 373.

gemeinen Verhalten tertiärer Alkohole zur olefinischen Verbindung, hier einem *Apo-yohimbin* vom Schmelzp. 230° führt. Normales Apo-yohimbin schmilzt bei 252°. Die Möglichkeit, daß die Doppelbindung im Apo-yohimbin wandern kann, bietet für den Unterschied eine Erklärung. Dasselbe Apo-yohimbin bildet sich auch zum Teil bei der Veresterung von Apo-yohimboasäure.

Einen eindeutigen Beweis für die Stellung der Hydroxylgruppe im Yohimbin lieferte die *Zinkstaubdestillation des Yohimbin-chlorhydrats*. Dabei entstand eine saure Verbindung phenolischen Charakters, die sich isolieren und als *p-Kresol* identifizieren ließ. Damit liegt eine dritte durchsichtige Spaltung der Yohimbin-Molekel (VI) vor. Bei der Zinkstaubdestillation entsteht in glatter Sprengung *Harman*[1]) (VII) und p-Kresol (VIII). Die geringe Ausbeute des Phenols ist



erklärlich[2]). Nur zum allerkleinsten Teil wird Ring E durch die Wirkung des Zinkstaubs, ohne daß sich die alkoholische Hydroxylgruppe vorher als Wasser abspaltet, sich aromatisieren können. Eine gute Erkennungsmöglichkeit des p-substituierten Phenols bot die Farbreaktion von Gerngroß, Voß und Herfeld[3]), deren Sichtbarkeitsgrenze für p-Kresol bei einer Verdünnung von $1{,}8.10^7$ liegt. Für Phenol und Metakresol ist sie negativ.

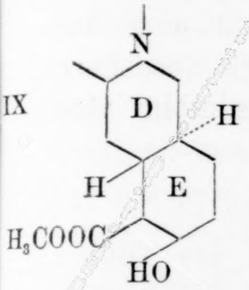
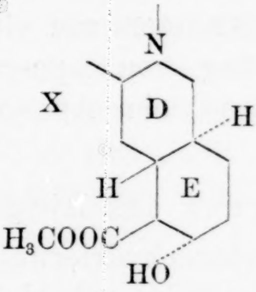
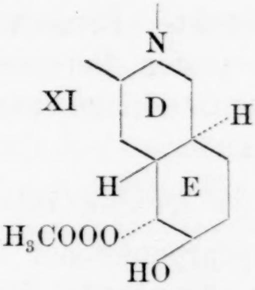
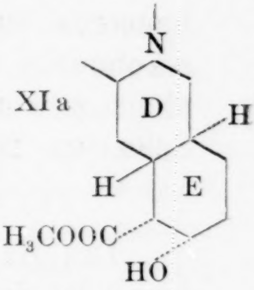
III. Zur Stereochemie des Ringes E.

Bei stets gleicher Verknüpfung der Ringe D und E ergeben

[1]) Winterstein, Helv. **10**, 1517 (1927).

[2]) Versuche, durch die Zinkstaubschmelze [Clar, Ber. **72**, 1645 (1939)] die Ausbeute an Phenol zu erhöhen, blieben erfolglos.

[3]) B. **66**, 435 (1933).

IX

X

XI

XIa


sich für die Stellung der beiden funktionellen Gruppen gegenüber dem angulären Wasserstoffatom an C_{15} die Möglichkeiten IX, X, XI und XIa. Drei dieser Möglichkeiten sind verwirklicht im

	Schmelzp.	$[\alpha]_D^{20}$
Yohimbin	234°	+ 98,8°
δ-Yohimbin	154°	− 50,0°
ε-Yohimbin	203°	+ 29,8°.

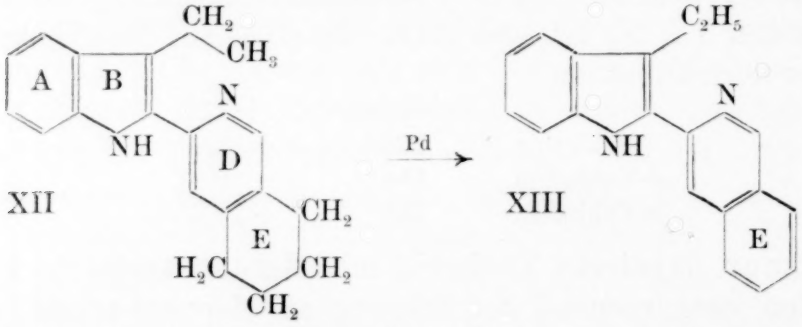
Schomer oxydierte Yohimbin mit Mercuri-acetat[1]). Dabei wurden, entsprechend der Bildung an Mercuro-acetat, zwei Wasserstoffe aus dem Yohimbin entfernt. Das amorphe Oxydationsprodukt war quecksilberhaltig und wurde mit Zink und Salzsäure entquecksilbert und reduziert. Das neue Isomere zeigte die Daten des von Heinemann isolierten δ-Yohimbins[2]), das sich aus dem Yohimbin über das „Yohimbinon" bei der Reduktion gebildet hatte und sich offenbar nur durch die andere Stellung der Hydroxylgruppe unterschied. Das ε-Yohimbin ist ein neues Isomeres des Yohimbins. Es entsteht bei der Veresterung von Yohimboasäure-schwefelsäure-ester[3]) neben Yohimbin. Die Entstehung ist so zu deuten, daß unter den Bedingungen der Veresterung Schwefelsäure abgespalten und an die Doppelbindung HCl angelagert wird. Bei der nachfolgenden Darstellung der Base wird das Chlor durch Hydroxyl ersetzt. In der Hauptsache bildet sich dabei natürliches Yohimbin. Doch gibt die Ausbildung der Apo-yohimbin-Doppelbindung und die nachfolgende HCl-Anlagerung der Carboxylgruppe Gelegenheit zum Umspringen in *cis-* oder *trans-*Stellung, so daß ein neues

¹) Ar. **265**, 509 (1927).
²) B. **67**, 15 (1934).
³) Barger u. Field, a. a. O.

Isomeres entsteht. Bemerkenswerterweise ließ sich das ε-Yohimbin bei der Veresterung von Apo-yohimboasäure nicht gewinnen. Hier entstand ein Apo-yohimbin vom Schmelzp. 201°.

IV. Die Aromatisierung des Ringes D.

Das Hauptprodukt der Selendehydrierung des Yohimbins[1]) ist das sogenannte „Tetrahydro-yobyrin" (XII). Wie beim Yobyrin gezeigt werden soll, ist diese Bezeichnung



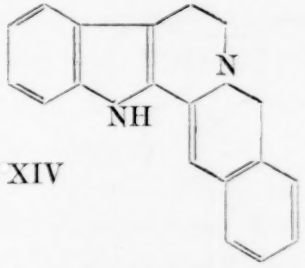
unrichtig. Die Verbindung heißt α-[β'-Tetrahydro-isochinolyl]-β-äthyl-indol. Die Konstitution legte in eleganter Beweisführung Scholz[2]) dar. Durch die Aromatisierung des Ringes D mußte sich der hydrierte Pyridinring C öffnen. Die tetrahydrierte Natur des Ringes E veranlaßte Scholz, die Hydroxylgruppe in den Ring D zu legen. Man kann sich jedoch auch das Fehlen einer Doppelbindung im Ring E erklären. Die ursprüngliche Doppelbindung, die durch Wasserabspaltung im Ring E entsteht, kann auf zweierlei Weise zum Verschwinden gebracht werden. Einmal kann sie in den Pyridin-Ring D wandern, dessen Aromatisierungstendenz weit größer ist, als die des isocyclischen Ringes E. Zum anderen könnte, was weniger wahrscheinlich ist, das Selen selbst die Hydrierung bewirken, wie ja auch Inden durch Selen bei 350° in Hydrinden übergeführt wird[3]).

Mit Palladiummohr kann man den Ring E aromatisieren und erhält dabei — nicht Yobyrin — sondern ein Isomeres, das Isochinolyl-äthyl-indol (XIII).

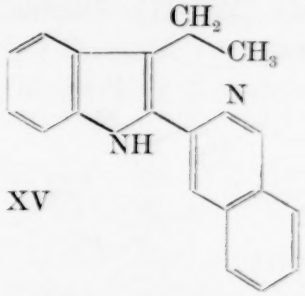
[1]) Mendlik u. Wibaut, Rec. **50**, 91 (1031).
[2]) Scholz, Helv. chim. Acta **18**, 923 (1935).
[3]) Ruzicka u. Peyer, Helv. chim. Acta **18**, 676 (1935).

V. Die Aromatisierung des Ringes C.

Der Versuch der Palladiumdehydrierung des Yobyrins läßt diese Base unverändert. Damit sind die bisherigen Formeln des Yobyrins (XIV oder XV) unhaltbar geworden. Im Yobyrin liegt ein völlig aromatischer Körper vor, der



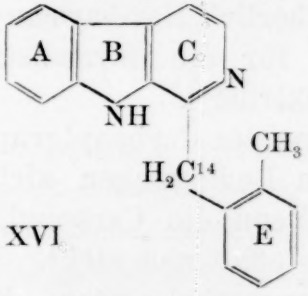
XIV



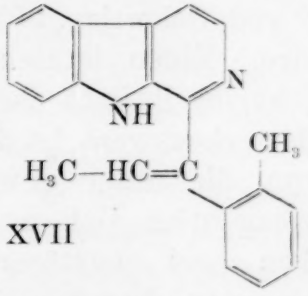
XV

sich auch grundlegend von dem dehydrierten „Tetrahydroyobyrin" unterscheidet. Verbindung XII und XIII liefern nämlich gefärbte Salze und besitzen keine Fluorescenz. Die Salze des Yobyrins sind farblos und fluorescieren stark.

Die Lösung bringt eine Überlegung, die in der Selendehydrierung des Yohimbins und dem merkwürdigen Auftreten zweier Dehydrierungsprodukte eine Konkurrenzreaktion sieht. In der Hauptreaktion aromatisiert sich Ring D, und Ring C muß sich öffnen. Daneben aber vollzieht sich die Aromatisierung des Ringes C, und Ring D ist zur Ablösung vom Stickstoff gezwungen. Yobyrin besitzt also Formel XVI.



XVI

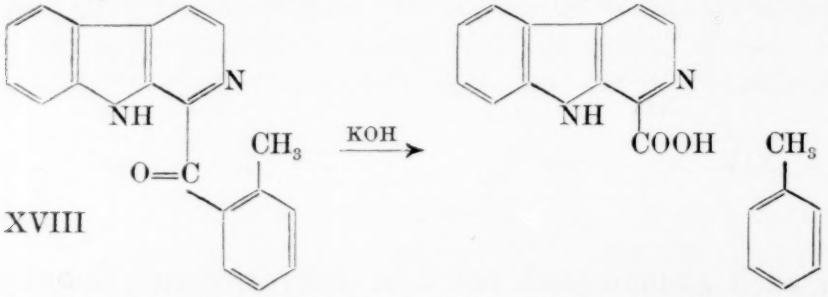


XVII

Der Wasserstoff an Kohlenstoffatom 14 ist beweglich, nicht weil die Methylengruppe einem konjugierten System angehört, sondern weil sie in α-Stellung eines Pyridinringes steht. Wie α-Picolin[1]) und γ-Picolin[2]) kondensiert sich Yobyrin mit Aldehyden. Mit Acet-aldehyd entsteht das

[1]) Ladenburg, A. **247**, 26 (1888).
[2]) Friedländer, B. **38**, 2837 (1905).

gefärbte Äthyliden-yobyrin (XVII). Mit p-Nitrobenzaldehyd erhält man erst ein Kondensationsprodukt, das aber durch die Säureeinwirkung bei der Aufarbeitung nach Art eines Nitroso-kondensationsproduktes verseift wird: man erhält nicht Yobyrin zurück, sondern die Ketoverbindung, das *Yobyron* (XVIII). Dieses Keton erhielt bereits Scholz bei



XVIII

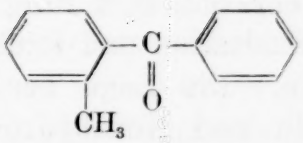
der Chromsäure-Oxydation von Yobyrin. Daneben entstand *o-Toluylsäure.* Dies ist mit einer der schärfsten Beweise für die Yobyrin-Formel. Die Permanganat-Oxydation lieferte Phtalsäure. Yobyron läßt sich auch aus Yobyrin mit Selendioxyd in 90-proc. Ausbeute darstellen.

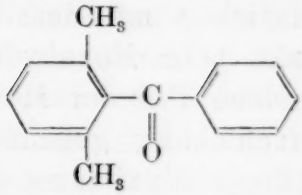
Die Alkalieinwirkung auf Yobyron[1]) erinnert an die Verhältnisse Yohimbon → Yohimbol → Desoxy-yohimbol. Sie entspricht der Stufenfolge Yobyron → Yobyrol → Yobyrin. Eine Spaltung der Molekel konnte Scholz auffälligerweise nur in untergeordnetem Maße beobachten. Seine „amphotere Säure" vom Schmelzp. 255° ist sicherlich Nor-harman-3-carbonsäure. Einen letzten Beweis für die Harmanstruktur des Yobyrins lieferte das UV-Spektrum[2]).

Bemerkenswert ist die Tarnung der Carbonylgruppe im Yobyron, die unter gewöhnlichen Bedingungen nicht mit Ketonreagentien sich umsetzt. Wenn die Carbonylgruppe zwischen zwei quartären Kohlenstoffatomen steht, die mit Alkylgruppen besetzt sind (Hexa-methyl-aceton, Phoron, Fenchon usw.) ist die CO-Gruppe sterisch gehindert. Benzophenon und Fluorenon sind jedoch gut oximierbar. Dagegen bewirken o-Substituenten eine starke Hinderung: XIX ist schwer oximierbar, XX zeigt überhaupt keine Carbonyl-

[1]) Scholz, a. a. O.

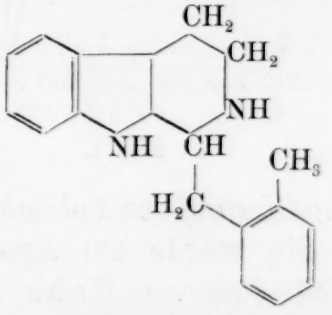
[2]) Vgl. die folgende Mitteilung.

XIX 

XX 

funktion mehr[1]). Beim Yobyron sind zwei o-Substituenten vorhanden: die Methylgruppe im Ring E und der annellierte Indolring am Ring C. Die Haupthinderung übt wohl die o-ständige Methylgruppe aus[2]).

Die Beobachtung, daß Yobyrin bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig 5 Mole H_2 aufnimmt und in *Dekahydroyobyrin* übergeht[3]), ist mit der aufgestellten Yobyrin-Formel nicht gut erklärlich. Man müßte sich Ring E als hexahydriert und Ring C als tetrahydriert denken. Die Nacharbeitung führte zu einem anderen Ergebnis: Bei der katalytischen Hydrierung nimmt Yobyrin 3 Mol Wasserstoff auf und geht in *Hexahydro-yobyrin* über. Der Hydrierung am leichtesten zugänglich ist der Pyridinring C. Die Annahme der Formel XXI für die hydrierte Verbindung lag

XXI 

nahe. Der Beweis wurde nicht chemisch (Diacetylverbindung) sondern spektrographisch geliefert. Wie die Figuren 1 und 2 erkennen lassen, nimmt das Spektrum des Hexahydro-yobyrins gerade eine Mittelstellung zwischen p-Toluidin[4]) und Yohimbin ein. Genau wie beim Yohimbin der restliche Teil der Molekel eine Erhöhung und Verschiebung der Maxima gegen Rot,

[1]) Bachmann u. Barton, J. org. Chem. **3**, 304 (1938).

[2]) L. Pauling, Fortschr. d. Chemie org. Naturstoffe, Wien 1939, Bd. **3**, 220.

[3]) Rec. **54**, 85 (1935).

[4]) Diese Verbindung ist der guten Reinigungsmöglichkeit wegen genommen.

verglichen mit dem Tryptophan verursacht, genau so bewirkt beim Hexahydro-yobyrin der mit dem Ring A verbundene Teil der Molekel eine Exaltation und leichte Rotverschiebung gegenüber Toluidin. Die Lage des längstwelligen Maximums bei Yohimbin und Hexahydro-yobyrin ist identisch, beim Dihydro-indoltyp natürlich bedeutend niedriger.

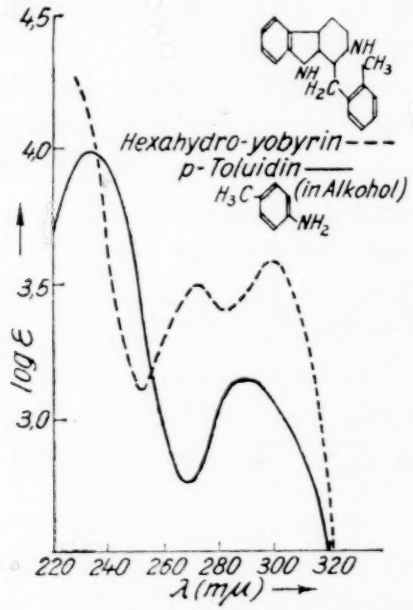
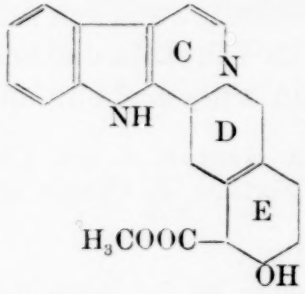


Fig. 1.

Auch die *Dehydrierung des Yohimbins mit Bleitetraacetat*[1]) gehört hierher. Sie wurde am Apo-yohimbin untersucht. Legt man nämlich dem von Hahn aufgefundenen „Tetradehydro-yohimbin" Formel XXII zugrunde, so müßte das „Tetradehydro-apo-yohimbin" mit seiner neuen Doppelbindung ein konjugiertes System im Ring E bilden, das sich im

XXII



[1]) Hahn, Kappes u. Ludewig, B. **67**, 686 (1934).

Spektrum verraten hätte. Dies war nicht der Fall[1]). Vielmehr zeigten sowohl „Tetradehydro-yohimboasäure" wie auch „Tetradehydro-apo-yohimboasäure" weitgehende spektrale Ähnlichkeit mit Yobyrin. Das ließ vermuten, daß die dehydrierende Wirkung des Bleitetraacetats bei beiden Ver-

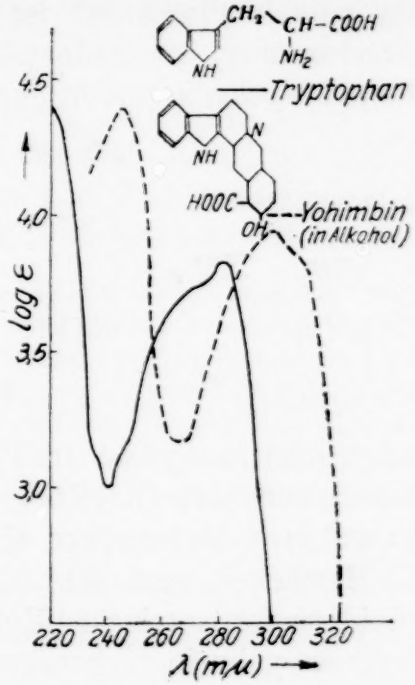
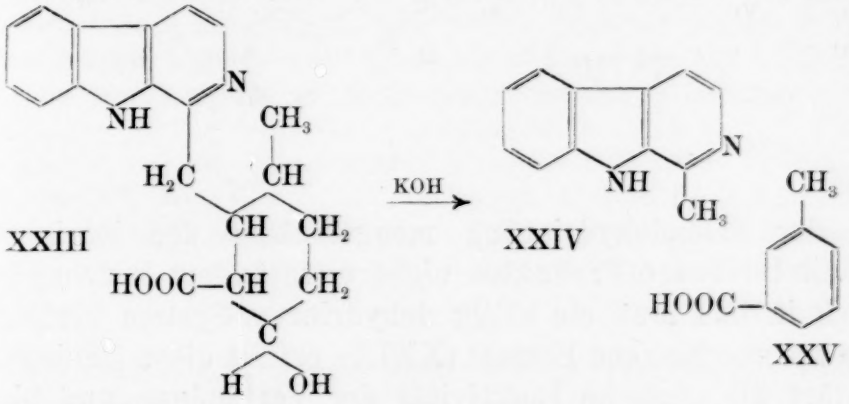


Fig. 2.

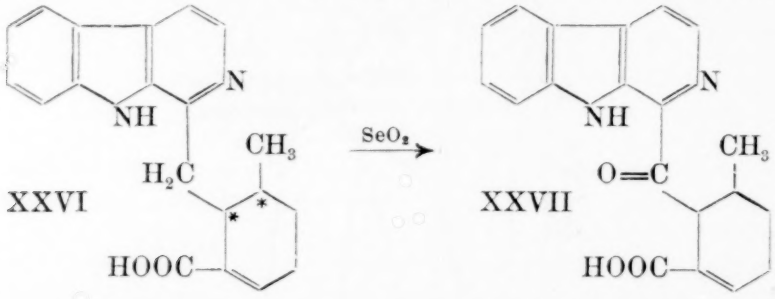
bindungen am selben Teil der Molekel einsetzte. Auch hier war es der heterocyclische Ring C, der sich auf Kosten des Ringes D aromatisierte. Nach der neuen Formel (XXIII),



XXIII XXIV XXV

[1]) Vgl. die folgende Mitteilung.

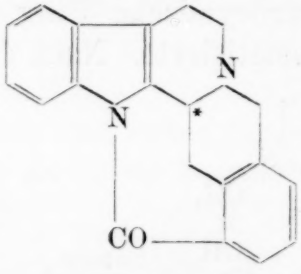
die der „Tetradehydro-yohimboasäure" eine um 2 H-Atome reichere Summenformel ($C_{20}H_{22}O_3N_2$) zuordnet, lassen sich nicht nur die vorher abweichenden Analysenergebnisse, sondern auch die Spaltung mit amylalkoholischem Kali erklären, welche *Harman* (XXIV) und *m-Toluylsäure* (XXV) liefert. „Tetradehydro-yohimboasäure" ist also eine *Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure*, „Tetradehydro-apo-yohimboasäure" eine *Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure* (XXVI). Die



XXVI XXVII

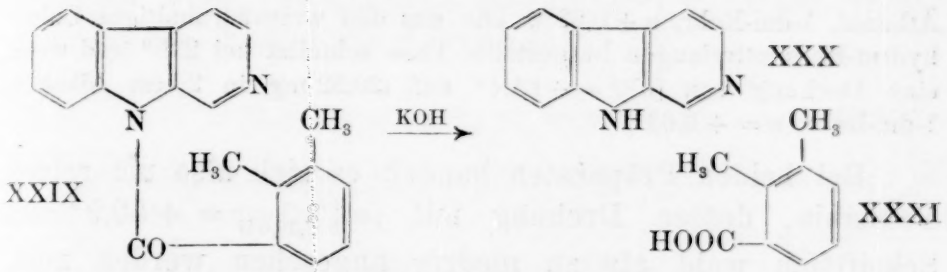
Oxydation mit Selenigsäureanhydrid in Pyridin führt zur Tetrahydro-yobyron-carbonsäure (XXVII), die ebensowenig wie Hexahydro-oxy-yobyron-carbonsäure ein Dinitro-phenylhydrazon liefert. Bemerkenswert ist der hohe optische Drehwert, den die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome C_{15} und C_{20} den beiden Hydro-yobyrin-carbonsäuren, insbesondere ihren Chlorhydraten verleihen.

Aus dieser Diskussion kann auch die bisherige hypothetische Formel des „Keto-yobyrins" (XXVIII), des dritten,



XXVIII

bei der Selendehydrierung mengenmäßig den geringsten Anteil bildenden Produktes nicht unverändert hervorgehen. Auch in ihm muß ein völlig dehydriertes System vorliegen. Die vorgeschlagene Formel (XXIX) erfüllt diese Bedingung, erklärt die optische Inaktivität der Verbindung und bietet eine zwanglose Deutung für die Spaltung in Nor-harman (XXX)



und Hemellitylsäure[1]). Nicht so leicht bietet sie eine Erklärung für die mangelnde Basizität: „Keto-yobyrin" liefert nämlich unter gewöhnlichen Bedingungen kein Jodmethylat. Die Synthese des N-Hemellitoyl-nor-harmans ist im Gange.

Bei der experimentellen Bearbeitung hat mich Frl. G. Graser mit Fleiß und Geschick unterstützt. Herrn Prof. G. Hahn bin ich für die liebenswürdige Überlassung von Yohimben- und Yohimbensäure-Präparaten sehr zu Dank verbunden. Der Firma C. H. Boehringer-Sohn, Niederingelheim, danke ich für die Förderung dieser Arbeit sowie für die Überlassung von Yohimbin. Die Firma Merck-Darmstadt hat durch die freundliche Überlassung von Präparaten diese Arbeit entgegenkommend gefördert.

Beschreibung der Versuche.

Prüfung von Handels-Yohimbin auf Nebenalkaloide.

Nach Hahn[2]) enthalten die Yohimbinpräparate des Handels bis 11 Proc. Allo- und bis 20 Proc. Iso-yohimbin. Zur Prüfung[3]) werden 10 g Yohimbin-chlorhydrat (C. H. Boehringer-Sohn, Ingelheim) in verdünntem Alkohol gelöst und mit 8,5 g Weinsäurelösung versetzt. Beim Kochen und Stehen scheidet sich nicht das schwerlösliche Iso-yohimbin-tartrat ab, sondern Yohimbin-chlorhydrat vom Schmelzp. 286° (Zers.), während Iso-yohimbin-chlorhydrat bei 299—300° schmölze. Die daraus hergestellte Base schmilzt bei 234°. Ihre Drehung beträgt in absolutem Alkohol $[\alpha]_D^{20} = +62{,}2°$ (19,93 mg in 2 ccm Alkohol, $\alpha = 0{,}62°$). Auch die weinsäurehaltigen Mutterlaugen werden in die Base verwandelt, die bei 233° schmilzt. (Iso-yohimbin 239—240°).

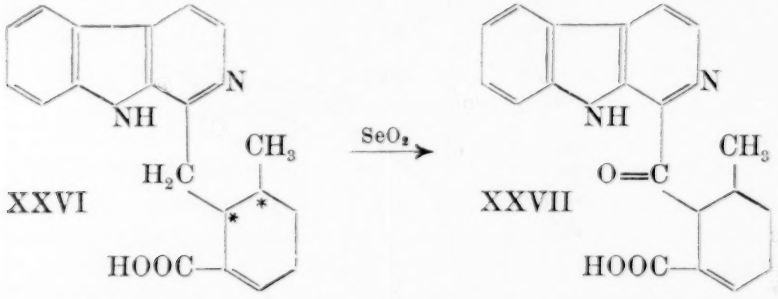
Ebenso werden 10 g Yohimbin-chlorhydrat (Merck) untersucht. Auch hier fällt kein schwerlösliches Tartrat, sondern das Chlorhydrat vom Schmelzp. 286°, das nach 3-maligem Umkrystallisieren aus wäßrigem Methanol seinen Schmelzpunkt nicht ändert und dessen Base bei 234° schmilzt und eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +57{,}5°$ zeigt (21,55 mg in 2 ccm

[1]) Mendlik u. Wibaut a. a. O.; Scholz, Diss. Eidgen. Techn. Hochschule Zürich 1934.

[2]) Hahn u. Brandenberg, B. **60**, 669 (1927).

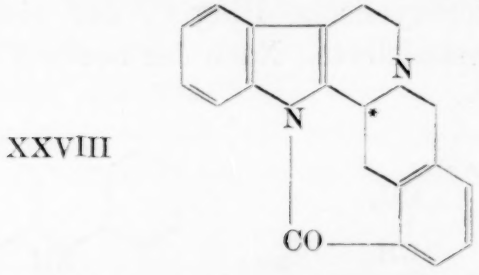
[3]) Wibaut u. v. Gastel, Rec. **54**, 85 (1935).

die der „Tetradehydro-yohimboasäure" eine um 2 H-Atome reichere Summenformel ($C_{20}H_{22}O_3N_2$) zuordnet, lassen sich nicht nur die vorher abweichenden Analysenergebnisse, sondern auch die Spaltung mit amylalkoholischem Kali erklären, welche *Harman* (XXIV) und *m-Toluylsäure* (XXV) liefert. „Tetradehydro-yohimboasäure" ist also eine *Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure*, „Tetradehydro-apo-yohimboasäure" eine *Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure* (XXVI). Die

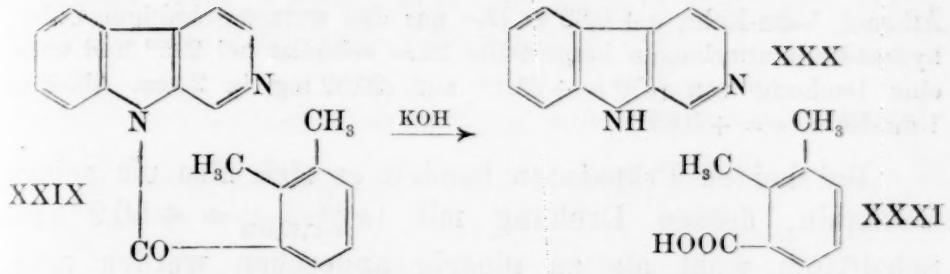


Oxydation mit Selenigsäureanhydrid in Pyridin führt zur Tetrahydro-yobyron-carbonsäure (XXVII), die ebensowenig wie Hexahydro-oxy-yobyron-carbonsäure ein Dinitro-phenylhydrazon liefert. Bemerkenswert ist der hohe optische Drehwert, den die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome C_{15} und C_{20} den beiden Hydro-yobyrin-carbonsäuren, insbesondere ihren Chlorhydraten verleihen.

Aus dieser Diskussion kann auch die bisherige hypothetische Formel des „Keto-yobyrins" (XXVIII), des dritten,



bei der Selendehydrierung mengenmäßig den geringsten Anteil bildenden Produktes nicht unverändert hervorgehen. Auch in ihm muß ein völlig dehydriertes System vorliegen. Die vorgeschlagene Formel (XXIX) erfüllt diese Bedingung, erklärt die optische Inaktivität der Verbindung und bietet eine zwanglose Deutung für die Spaltung in Nor-harman (XXX)



und Hemellitylsäure[1]). Nicht so leicht bietet sie eine Erklärung für die mangelnde Basizität: „Keto-yobyrin" liefert nämlich unter gewöhnlichen Bedingungen kein Jodmethylat. Die Synthese des N-Hemellitoyl-nor-harmans ist im Gange.

Bei der experimentellen Bearbeitung hat mich Frl. G. Graser mit Fleiß und Geschick unterstützt. Herrn Prof. G. Hahn bin ich für die liebenswürdige Überlassung von Yohimben- und Yohimbensäure-Präparaten sehr zu Dank verbunden. Der Firma C. H. Boehringer-Sohn, Niederingelheim, danke ich für die Förderung dieser Arbeit sowie für die Überlassung von Yohimbin. Die Firma Merck-Darmstadt hat durch die freundliche Überlassung von Präparaten diese Arbeit entgegenkommend gefördert.

Beschreibung der Versuche.

Prüfung von Handels-Yohimbin auf Nebenalkaloide.

Nach Hahn[2]) enthalten die Yohimbinpräparate des Handels bis 11 Proc. Allo- und bis 20 Proc. Iso-yohimbin. Zur Prüfung[3]) werden 10 g Yohimbin-chlorhydrat (C. H. Boehringer-Sohn, Ingelheim) in verdünntem Alkohol gelöst und mit 8,5 g Weinsäurelösung versetzt. Beim Kochen und Stehen scheidet sich nicht das schwerlösliche Iso-yohimbin-tartrat ab, sondern Yohimbin-chlorhydrat vom Schmelzp. 286° (Zers.), während Iso-yohimbin-chlorhydrat bei 299—300° schmölze. Die daraus hergestellte Base schmilzt bei 234°. Ihre Drehung beträgt in absolutem Alkohol $[\alpha]_D^{20} = +62{,}2°$ (19,93 mg in 2 ccm Alkohol, $\alpha = 0{,}62°$). Auch die weinsäurehaltigen Mutterlaugen werden in die Base verwandelt, die bei 233° schmilzt. (Iso-yohimbin 239—240°).

Ebenso werden 10 g Yohimbin-chlorhydrat (Merck) untersucht. Auch hier fällt kein schwerlösliches Tartrat, sondern das Chlorhydrat vom Schmelzp. 286°, das nach 3-maligem Umkrystallisieren aus wäßrigem Methanol seinen Schmelzpunkt nicht ändert und dessen Base bei 234° schmilzt und eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +57{,}5°$ zeigt (21,55 mg in 2 ccm

[1]) Mendlik u. Wibaut a. a. O.; Scholz, Diss. Eidgen. Techn. Hochschule Zürich 1934.

[2]) Hahn u. Brandenberg, B. **60**, 669 (1927).

[3]) Wibaut u. v. Gastel, Rec. **54**, 85 (1935).

Äthanol, 1-dm-Rohr, $\alpha + 0{,}62^0$). Die aus den weinsäurehaltigen Chlorhydrat-Endmutterlaugen hergestellte Base schmilzt bei 235° und weist eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = + 61{,}4^0$ auf (20,52 mg in 2 ccm Alkohol. 1-dm-Rohr, $\alpha = + 0{,}63^0$).

Bei beiden Präparaten handelt es sich also um reines Yohimbin, dessen Drehung mit $[\alpha]_{D\ C_2H_5OH}^{20} = + 50{,}9^0$ im Schrifttum wohl als zu niedrig angesehen werden muß. Die Daten des Iso-yohimbins (Schmelzp. 239—240°, $[\alpha]_D^{20} = + 57{,}1^0$) unterscheiden sich allerdings so uncharakteristisch von denen des Yohimbins, daß es wohl möglich ist, daß ein kleiner Iso-yohimbingehalt dieser mehr orientierenden Untersuchung entgangen ist. Mit Sicherheit jedoch kann die Abwesenheit von Allo-yohimbin ausgesprochen werden, da sich dieses durch seinen niedrigen Schmelzp. von 140° verraten hätte. Für die folgenden Untersuchungen wäre ein Iso-yohimbingehalt nicht störend, weil es nach Hahn[1]) dasselbe Yohimbon liefert wie Yohimbin.

Desoxy-yohimbol.

2 g Yohimboasäure werden mit 400 mg Thallo-hydroxyd innigst verrieben. Hierauf erwärmt man das Gemenge — zweckmäßigerweise in einem Mikro-Hochvakuum-Kolben nach Schmitt-Coutelle[2]) — rasch auf 300° bei 0,1 mm Hg. Es geht ein hellgelbes Öl über, das beim Erkalten erstarrt und sich pulvern läßt. Man nimmt in Methanol auf, fügt Äther hinzu und entzieht dem Gemisch die basischen Anteile durch mehrfaches Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure. Die vereinigten sauren Auszüge werden sodaalkalisch gemacht und die ausfallende Base mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen wird der trockne Rückstand in wenig absolutem Methylalkohol aufgenommen. Beim Stehen und Kratzen mit dem Glasstab scheidet sich das Desoxy-yohimbol in schönen Krystallen ab. In Methanol leichter löslich als Yohimbol, erscheint es daraus beim Umkrystallisieren in großen Spießen. Schmelzp. 149°.

[1]) Hahn u. Stenner, B. **61**, 278 (1928).
[2]) Die chemische Fabrik, **14**, 200 (1941).

3,945, 3,903, 5,267 mg Subst. (getr. bei 20° i. V.): 11,829, 11,631, 15,680 mg CO_2, 3,020, 2,853, 4,020 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}N_2$ (280)	Ber. C 81,42	H 8,56	
	Gef. „ 81,78, 81,28, 81,19	„ 8,56, 8,17, 8,53.	

Spezifische Drehung: 19,35 mg Subst. (bei 20° konst. getr.) in 2 ccm Pyridin, 1-dm-Rohr.

$$a = -0{,}24°, \quad [\alpha]_D^{20} = -24{,}8°.$$

Chlorhydrat: In verdünnter Salzsäure löst sich Desoxy-yohimbol mit schwach gelber Farbe. Die Lösung wird im Exsiccator zur Trockene eingedunstet und der Rückstand aus Methylalkohol unter Zusatz von Äther zur Krystallisation gebracht. Rechteckige Stäbchen. Schmelzp. 228°.

4,060 mg Subst.: 10,726 mg CO_2, 2,846 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}N_2.HCl$ (315,5)	Ber. C 72,38	H 7,62
	Gef. „ 72,05	„ 7,84.

Pikrat. Man löst die Base in genügend $^n/_{10}$-Salzsäure und versetzt mit gesättigter wäßriger Pikrinsäure-Lösung. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Aus Aceton erhält man das Pikrat in *roten*, quadratischen Plättchen. Schmelzp. 224°.

3,804 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 8,229 mg CO_2, 1,831 mg H_2O.

$C_{25}H_{27}N_5O_7$ (509)	Ber. C 58,93	H 5,34
	Gef. „ 59,00	„ 5,38.

Jodmethylat. Man löst die Base in Methanol, gibt einige Tropfen Methyljodid hinzu, läßt über Nacht stehen und fällt und wäscht mit viel Äther. Die zurückbleibende Paste krystallisiert beim Anreiben aus wenig Aceton. Beim Umkrystallisieren aus Methylalkohol–Äther erscheint das Jodmethylat in großen scherenförmig angeordneten Spießen. Schmelzp. 198° (ohne Zers.). In Methylalkohol ist das Jodmethylat nur mäßig löslich.

4,206 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 8,776 mg CO_2, 2,559 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}N_2.CH_3J$ (422)	Ber. C 56,89	H 6,44
	Gef. „ 56,91	„ 6,80.

Chlormethylat. Das Jodmethylat wird in alkoholischer Lösung mit frisch gefälltem Silberchlorid umgesetzt, vom Jodsilber und überschüssigem Chlorsilber abgetrennt und die Lösung zur Trockene gedampft. 500 γ des amorphen Rückstands sind beim Frosch ohne physiologische Wirkung.

Yohimbon.

0,5 g Yohimboasäure werden nach der Vorschrift von Hahn[1]) mit 0,25 g Natronkalk verrieben und das Gemenge in einem 2 ccm fassenden Kölbchen mit waagerechtem Ansatzrohr zunächst im Metallbad auf 100° zur Entfernung des Krystallwassers und dann rasch auf 350° erhitzt, wobei ein dunkles Öl überdestilliert. Beim Anreiben aus Methanol erstarrt die Lösung zu einem Brei verfilzter Nadeln. In kleinem Maße hat bei der unter so extremen Bedingungen ausgeführten Decarboxylierung schon Zersetzung stattgefunden, denn aus der methanolischen Mutterlauge lassen sich indolartige und isochinolinartige Fraktionen erhalten. Die Ausbeute an Yohimbon ist demgemäß sehr niedrig und geht nicht wesentlich über 5 Proc. hinaus. Schmelzpunkt (nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Methanol) 307° (Zers.).

3,899 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 11,075 mg CO_2, 2,645 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2$ (294) Ber. C 77,55 H 7,48 Gef. C 77,47 H 7,59.

Farbreaktionen. Befeuchtet man eine kleine Menge der Krystalle mit konz. Schwefelsäure, so tritt eine hellrosa Färbung auf, die auf Zusatz von 2 Tropfen Wasser schwindet[2]). Fügt man nun eine Spur festen Kaliumbichromats hinzu, so beobachtet man eine schöne blaue Färbung. Mit konz. Salpetersäure befeuchtet, gibt Yohimbon eine schwach gelbgrüne Färbung.

Jodmethylat. Löst man die Base in wenig Methylalkohol in der Wärme und fügt Methyljodid hinzu, so scheiden sich beim Stehen über Nacht schöne Prismen ab, die sich beim Erhitzen ab 250° zunehmend dunkel färben und gegen 290° (Zers.) schmelzen.

Chlormethylat. Durch Umsetzung des Jodmethylats in methylalkoholischer Lösung mit frisch gefälltem Chlorsilber erhält man die Lösung des Chlormethylats, das nach Abtrennen des Halogensilbers und Wegdunsten des Lösungsmittels aus Methanol–Äther in Stäbchen krystallisiert. Schmelzp. 276° (Zers.).

1,888, 3,432 mg Subst.: 4,331, 7,850 mg CO_2, 1,235, 2,304 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}N_2O.CH_3Cl.2\,H_2O$ (381,5) Ber. C 62,82 H 7,66
Gef. „ 62,56, 62,38 „ 7,31, 7,51.

---

[1]) B. **61**, 278 (1928).

[2]) Diese Halochromie wird durch die Carbonylgruppe verursacht.

Das Chlormethylat behält sein Krystallwasser auch nach dem Trocknen bei 120° i. V.

500 γ des Chlormethylats in wäßriger Lösung in den Lymphsack gespritzt, rufen bei der Rana temporaria keine sichtbaren Veränderungen hervor.

Dinitro-phenylhydrazon. Die 2 n-salzsaure Lösung des Yohimbons läßt auf Zusatz einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2 n-Salzsäure sofort einen Niederschlag des gelben Hydrazons entstehen, das nach dem Absaugen und Trocknen aus Methylalkohol in Nadeln krystallisiert, die bei 280° unter Dunkelfärbung schwinden und bei 300° noch nicht geschmolzen sind.

3,700 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 7,651 mg CO_2, 1,899 mg H_2O.

$C_{25}H_{26}O_4N_5.HCl.2H_2O$ (531,5)	Ber.	C 56,49	H 5,88
	Gef.	„ 56,40	„ 5,74.

Yohimbol.

Die Mutterlaugen der Yohimbongewinnung, die aus 5 Ansätzen zu je 0,5 g sich angesammelt hatten, stellten nach dem Trocknen etwa 2 g dunkel gefärbten Lackes dar. Direkte Krystallisationsversuche blieben erfolglos, selbst nach Filtrieren durch Tonerde. Nun wurde in die Jodmethylate verwandelt: die Mutterlaugen werden in methanolischer Lösung mit genügend Methyljodid versetzt und nach 24 Stunden die Jodmethylate gefällt, die nach dem Trocknen in Methylalkohol, gegebenenfalls unter Erwärmen, aufgenommen werden. Beim Stehen krystallisiert ein schwer löslicher Körper, der beim Umkrystallisieren aus absolutem Methylalkohol in farblosen Nadeln erscheint. Schmelzp 282° (Zers.).

5,010 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 10,035 mg CO_2, 2,860 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}ON_2.CH_3J$ (438)	Ber.	C 54,79	H 6,26
	Gef.	„ 54,83	„ 6,40.

Chlormethylat. Mit frisch gefälltem Chlorsilber wird in alkoholischer Lösung das Halogenion ausgetauscht. Aus Methanol-Äther krystallisiert das Yohimbol-chlormethylat in strahligen Nadelbüscheln. Schmelzp. 259° (ab 245° Sintern).

2,548, 3,296 mg Subst. (getr. bei 120° i. V.): 6,126, 7,892 mg CO_2, 1,821, 2,300 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}ON_2.CH_3Cl.H_2O$ (364)	Ber.	C 65,93	H 7,96
	Gef.	„ 65,57, 65,30	„ 7,99, 7,80.

Reaktionen. Im Unterschied zum Yohimb*on*-chlormethylat gibt Yohimb*ol*-chlormethylat weder eine Rosafärbung mit konz. Schwefelsäure noch einen Niederschlag mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-chlorhydrat-Lösung.

Variierung der Decarboxylierungsbedingungen.

Durch Anwendung milderer Bedingungen bei der CO_2-Abspaltung wurde im folgenden danach getrachtet, die Bildung des Yohimbols auf Kosten des Yohimbons zu fördern, so daß sich auch das Yohimbol als Base fassen ließe.

1. Erhitzen von Yohimboasäure über den Schmelzpunkt: Bereits bei 260° beginnt kurz nach dem Schmelzen der Säure die CO_2-Entwicklung, die bei einem Ansatz von 0,5 g Yohimoasäure nach einer $^1/_2$ Stunde beendet ist. Die auffallend dunkle Schmelze zeigt auch nach dem Erkalten schmierigen Charakter und keine Tendenz zu krystallisieren.

2. Ausführung der Schmelze unter Zusatz von Katalysatoren: Der Zusatz von 10 Proc. Naturkupfer-C zu einem Ansatz von 100 mg Yohimboasäure läßt die Decarboxylierung bereits bei 225° eintreten. Bei der Aufarbeitung erhält man 8 Proc. Yohimbon. Molekulares Silber und frisches Silberoxyd besitzen keinen Einfluß auf die CO_2-Abspaltung.

3. Die Decarboxylierung unter Einbettung: 100 mg Yohimboasäure werden mit 1 g Anthracen auf 320° erhitzt. Nach 20 Minuten Reaktionsdauer läßt man die dunkelfarbige Schmelze erkalten und bringt die gepulverte Masse durch Zusatz von Äther und Methylalkohol in Lösung, der man durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure die basischen Anteile entzieht. Die sauren Auszüge werden alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der Rückstand der ätherischen Lösung beträgt 28 mg und krystallisiert beim Anreiben mit Methylalkohol. Farblose Nadeln, Schmelzp. 307°. Hier hat sich also in besonders guter Ausbeute Yohimbon gebildet.

4. Arbeiten im Einschlußrohr: 1 g Yohimboasäure wird mit 750 mg krystallwasserhaltigem Bariumhydroxyd und 3 ccm Wasser 6 Stunden im Einschlußrohr auf 280° erhitzt. Es haben sich etwa 200 mg basische Bestandteile gebildet. Durch Anreiben mit Methylalkohol läßt sich auch hier Yohimbon, allerdings in spärlicher Ausbeute isolieren.

„Tetrahydro-yobyrin".

1 g Yohimboasäure wird mit 0,4 g Natronkalk verrieben, und das Gemenge ähnlich der Darstellung des Desoxyyohimbols langsam erhitzt. Bei 270° beginnt Kohlendioxyd zu entweichen. Bei 330° destilliert unter starkem Schäumen

des Reaktionsgemisches ein helles Öl über, das nach dem Erkalten sich pulvern läßt und beim Stehen mit wenig Methanol im Eisschrank krystallisiert. Beim Umkrystallisieren aus demselben Lösungsmittel erscheint der Körper in Plättchen, die bei 166° schmelzen und im Gemisch mit „Tetrahydro-yobyrin" (Schmelzp. 168°) keine Depression zeigen. Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 gelbgrün.

Die Oppenauer-Dehydrierung des Yohimbins.

Man bereitet sich zunächst *Aluminium-phenolat*: In 560 g trocknes siedendes Phenol trägt man langsam 54 g Aluminiumspäne und wartet die Beendigung der Wasserstoffentwicklung ab. Nach dem Erkalten und Zerstoßen der Schmelze erhält man ein graues Pulver, das trocken aufbewahrt wird.

2 g Yohimbin werden zur Entfernung von Feuchtigkeit in siedendem Xylol gelöst und i. V. bei 100° vom Lösungsmittel befreit und getrocknet. Dazu fügt man 50 ccm getrocknetes und frisch destilliertes Cyclohexanon und 50 ccm über Natriumdraht getrockneten Xylols, sowie 10 g Aluminiumphenolat. Die Mischung wird im Ölbad bei einer Temperatur von 150° unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 40 Stunden im Sieden erhalten. Die Lösung hat sich rot gefärbt. Man gießt in 200 ccm 2 n-Schwefelsäure, schüttelt kräftig durch, trennt ab und zieht die organische Lösung zur vollständigen Entfernung der basischen Bestandteile nochmal mit 50 ccm verdünnter Schwefelsäure aus. Die Schwefelsäurelösung wird alkalisch gemacht, wobei sich eine Base abscheidet, die entweder mit genügend Äther ausgeschüttelt oder einfacher abgesaugt und getrocknet werden kann. Der trockne basische Anteil beträgt 1,6 g. Er wird am besten durch Extraktion mit 50 ccm Methylalkohol aus der Hülse umkrystallisiert. Schon nach kurzer Extraktionsdauer beginnen sich lange glänzende Nadeln abzuscheiden. Nach vollständiger Extraktion wird in Eis gekühlt, abgesaugt und gut mit Methylalkohol gewaschen. Farblose Nadeln. Schmelzp. 307° (Zers.). Die Ausbeute beträgt etwa 90 Proc. der theoretischen Menge.

3,961 mg Subst.: 11,229 mg CO_2, 2,641 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2$ (294)	Ber.	C 77,55	H 7,48
	Gef.	„ 77,33	„ 7,46.

17,13, 97,8 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.) in 2 ccm Pyridin, 1-dm-Rohr, in 15 ccm Pyridin und 2-dm-Rohr.

$$\alpha = -0{,}89°,\ -1{,}38°,\ [\alpha]_D^{20} = -103{,}9°,\ -105{,}8°.$$

Der Versuch, durch besonders milde Bedingungen der Aufarbeitung (Extraktion des basischen Anteils unter Eiskühlung mit $^n/_{10}$-Schwefelsäure), die Verseifung und Decarboxylierung des Ketoesters zu umgehen, also das „Yohimbinon" zu isolieren, gelingt nicht. Vielmehr zeigt sich, daß bei der Wiederholung der Oppenauer-Oxydation unter den gewählten Bedingungen bald nach Ingangsetzen der Reaktion Verseifung eintritt und CO_2 entweicht.

Zur Kontrolle wurden 2 Versuche angesetzt, bei denen unter sonst gleichen Bedingungen und Mengenverhältnissen wie oben beschrieben das eine Mal der Katalysator (Aluminium-phenolat), das andere Mal das Oxydationsmittel (Cyclohexanon) weggelassen wurde. Nach 3-tägigem Kochen am Rückfluß konnte in beiden Fällen das unveränderte Yohimbin wieder gewonnen werden.

Yohimbon-chlorhydrat. Man löst Yohimbon in Aceton und fügt 2 n-Salzsäure hinzu. Die Lösung ergibt im Exsiccator eingedampft einen Lack, der, aus Methylalkohol–Äther umkrystallisiert, in Nadeln herauskommt und dann, nochmal aus Wasser umgelöst, in Rosetten erscheint, die bei 328° schmelzen.

2,705 mg Subst.: 6,785 mg CO_2, 1,730 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2.HCl$ (330,5)	Ber.	C 69,09	H 7,02
	Gef.	„ 68,41	„ 7,15.

Yohimbon-pikrat. Das Pikrat ist nicht ganz einfach zur Krystallation zu bringen. Am besten löst man reinstes Yohimbon in $^n/_{10}$-HCl und fällt mit gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung, bis gerade keine Fällung mehr entsteht. Nun wird zum Sieden erhitzt und ganz langsam abgekühlt. In Büscheln kurzer Nadeln scheidet sich das krystallisierte Pikrat ab. Schmelzp. 171°. Das Pikrat des bei der Natronkalk-Decarboxylierung gewonnenen Yohimbons zeigt dieselben Eigenschaften und den gleichen Schmelzpunkt, der sich im Gemisch nicht erniedrigt.

3,392 mg Subst.: 6,941 mg CO_2, 1,610 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2.C_6H_3O_7N_3.H_2O$ (541)	Ber.	C 55,45	H 5,03
	Gef.	„ 55,81	„ 5,31.

Yohimbon-chlorhydrat-2,4-dinitro-phenylhydrazon. Durch Zusatz einer 2 n-salzsauren Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin zu einer ebensolchen Lösung von Yohimbon entsteht das bereits beschriebene Hydrazon, das nach Trocknen und Umkrystalli-

sieren aus Methanol Nadeln liefert, die beim Erhitzen bis 300° sich zunehmend dunkel färben, ohne zu schmelzen.

Yohimbon-jodmethylat. Man löst Yohimbon in Aceton und fügt Methyljodid hinzu. Beim Stehen über Nacht scheiden sich Knöpfe ab, die in Methanol schwer, leichter in einem Gemisch von Methanol-Wasser oder in Aceton-Methanol löslich sind und nach dem Umkrystallisieren daraus bei 286° (Zers.) schmelzen.

3,516 mg Subst.: 6,787 mg CO_2, 1,814 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2.CH_3J.H_2O$ (456)	Ber.	C 52,86	H 5,99
	Gef.	„ 52,64	„ 5,77.

Die Oppenauer-Dehydrierung von Yohimboasäure.

2 g Yohimboasäure (bei 100° i. V. getr.) werden mit 50 ccm Cyclohexanon, 50 ccm Xylol und 10 g Aluminium-phenolat 40 Stunden unter Rückfluß und Abhaltung von Feuchtigkeit zum Sieden erhitzt. Bei der Aufarbeitung auf Yohimbon, die analog wie beim Yohimbin erfolgt, beträgt der basische Anteil 1,7 g. Die Ausbeute beträgt also auch hier über 90 Proc. der Theorie. Aus Methylalkohol feine Nadeln Schmelzp. 307°.

Die Dehydrierung des Yohimbons.

A. *Mit Selen.* 0,5 g Yohimbon wird mit 0,35 g schwarzem Selen auf 300° erhitzt. Nach 15 Minuten läßt man erkalten und extrahiert die gepulverte Schmelze 5 Stunden mit Äther im Extraktor. Der eingedampfte Ätherextrakt (240 mg) ist krystallisiert. Bei der Destillation i. Hochv. geht bei 180° ein fast farbloses Öl über, welches krystallin erstarrt. Durch zweimaliges Auskochen der Krystallmasse entfernt man gelbe Unreinigkeiten. Nun wird aus Methanol umkrystallisiert, wobei in schönen Rauten ein farbloser Körper erscheint, der bei 167° ohne Zersetzung schmilzt und ein gelbes bei 236° klar schmelzendes Chlorhydrat liefert. Es ist also das sogenannte „Tetrahydro-yobyrin" entstanden.

Aus den methanolischen Mutterlaugen scheidet sich beim Stehen und langsamen Eindunsten ein in Nadeln krystallisierender Körper ab, der bei 215° schmilzt und sich durch sein bei 239° unter starkem Aufschäumen schmelzendes charakteristisch alkohol-schwerlösliches Pikrat als *Yobyrin* zu erkennen gibt.

B. *Mit Bleitetraacetat.* Die Dehydrierung mit Bleitetraacetat unter den Bedingungen, wie sie beim Apoyohimbin Anwendung fanden, führte zu keinem krystallisierten Produkt.

Allo-yohimbon.

300 mg bei 100° über Phosphorpentoxyd getrockneter Allo-yohimboasäure werden in einem Gemisch von 30 ccm Cyclohexanon und 20 ccm Xylol suspendiert. Dazu fügt man 3 g Aluminium-phenolat und hält die Mischung 10 Stunden lang unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß im Sieden. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit 2 n-Natronlauge ausgeschüttelt, bis die sauren Bestandteile entfernt sind, der verbleibenden organischen Lösung wird der basische Bestandteil durch mehrfaches Ausziehen mit verdünnter Salzsäure entzogen. Aus der durch Erwärmen auf dem Wasserbad vom Äther befreiten salzsauren Lösung fällt man mit Soda die Base, die nach dem Trocknen ein helles amorphes Pulver darstellt. Dieses wird der Destillation i. Hochv. unterworfen, wobei gegen 220° (Bad) ein helles Öl übergeht, das rasch krystallin erstarrt. Aus Äthylalkohol umkrystallisiert, erhält man kleine rechteckige Prismen vom Schmelzp. 230° (Zers.).

5,043 mg Subst.: 14,250 mg CO_2, 3,350 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2$ (294) Ber. C 77,55 H 7,48 Gef. C 77,06 H 7,43.

Ein Ansatz von 100 mg Allo-yohimbin (Schmelzp. 138°), 1 g Aluminiumphenolat, 10 ccm Cyclohexanon, 10 ccm Xylol lieferte unter den gleichen Bedingungen ebenfalls Allo-yohimbon (Schmelzp. 230°).

Dinitro-phenylhydrazon. Eine Lösung von Allo-yohimbon in 2 n-Salzsäure gibt mit einer ebensolchen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin sofort das schwerlösliche Hydrazon, das abgesaugt und getrocknet wird. Aus ziemlich viel Methylalkohol umkrystallisiert, erhält man das Allo-yohimbon-chlorhydrat-2,4-dinitro-phenylhydrazon in Krystallen, die ab 250° sich dunkel färben und bei 264° unter Aufblähen sintern.

3,335 mg Subst.: 6,975 mg CO_2, 1,560 mg H_2O.

$C_{25}H_{26}O_4N_6.HCl.H_2O$ (523,5) Ber. C 57,30 H 5,57
Gef. „ 57,04 „ 5,22.

Yohimbenon.

500 mg Yohimbensäure (Schmelzp. 232°) werden bei 100° über Phosphorpentoxyd konstant getrocknet. Im Verein mit 30 ccm Cyclohexanon, 20 ccm Xylol und 2 g Aluminiumphenolat hält man den Ansatz unter Rückfluß und Feuchtig-

keitsausschluß 8 Stunden im Sieden. Die Aufarbeitung erfolgt, wie bei der Darstellung des Allo-yohimbons angegeben. Der basische Anteil beträgt 400 mg. Man krystallisiert aus wenig Methanol um, kühlt in Eis, wäscht die sich abscheidenden glänzenden Nadeln auf dem Filter mit eiskaltem Methylalkohol. Schmelzp. 268° (Zers.). Der Schmelzpunkt ändert sich auch nach 2-maligem Umkrystallisieren nicht.

3,205 mg Subst.: 9,105 mg CO_2, 2,117 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}ON_2$ (294) Ber. C 77,55 H 7,48 Gef. C 77,48 H 7,39.

Yohimbenon-chlorhydrat-2,4-dinitro-phenylhydrazon. Die Darstellung erfolgt wie beim Yohimbon angegeben. Stäbchen aus Methylalkohol, die sich bei 260° dunkel färben und bei 280° sintern.

3,728 mg Subst.: 7,847 mg CO_2, 1,825 mg H_2O.

$C_{25}H_{26}O_4N_6.HCl.H_2O$ (523,5) Ber. C 57,30 H 5,57
Gef. „ 57,41 „ 5,47.

Auch aus einer Probe Yohimben vom Schmelzpunkt 266° konnte bei der Oppenauer-Oxydation Yohimbenon erhalten werden.

Die Reduktion von Yohimbon nach Meerwein-Ponndorf.

1 g Yohimbon (getr. bei 100° i. V.) wird in einer Mischung von 100 ccm wasserfreiem Isopropylalkohol und 100 ccm absolutem Xylol gelöst. Dazu fügt man 20 g reinstes Aluminiumisopropylat und hält das Ganze unter Rückfluß und Durchleiten von trockenem Stickstoff 40 Stunden im Sieden. Man dampft nach beendigter Reaktion das organische Lösungsmittel i. V. ab, nimmt den Rückstand in 2n-Salzsäure auf und fällt die Base, indem man so stark alkalisch macht, daß das Aluminium in Lösung bleibt. Nach dem Absaugen, Auswaschen mit Wasser und Trocknen beträgt der basische Anteil rund 1 g und gibt mit Dinitro-phenyl-hydrazin in salzsaurer Lösung keinen Niederschlag. Der basische Anteil wird in der Hülse 10 Stunden mit Äther extrahiert. Wenn man den basischen Anteil nach dem Fällen mit Alkali sorgfältig ausgewaschen hat, verbleibt in der Hülse nur eine unbeträchtliche aschehaltige Substanz. Im andern Fall jedoch bleibt Yohimbol-chlorhydrat zurück.

A. *Yohimbol.* Aus dem ätherischen Extrakt scheidet sich schon während der Extraktion ein ätherschwerlöslicher Körper in feinen, glänzenden Nadeln ab. Schmelzp. 243° (Zers.).

4,216 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 11,888 mg CO_2, 3,035 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}N_2O$ (292) Ber. C 76,98 H 8,16 Gef. C 76,90 H 8,05.

Spezifische Drehung: 20,20 mg Subst. in 2 ccm Äthylalkohol, 1-dm-Rohr, 14,42 mg Subst. in 2 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,

$$\alpha = -0{,}64°,\ -0{,}40°, \quad [\alpha]_D^{20} = -63{,}4°,\ -55{,}4°.$$

Chlorhydrat. Man erhält es aus dem allenfalls verbliebenen Hülsenrückstand durch Krystallisation aus Alkohol–Äther, oder aber durch Lösen von Yohimbol in $^n/_{10}$-HCl, Eindampfen im Exsiccator und Krystallisation aus Alkohol–Äther. Schmelzp. 291°.

5,055 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 12,315 mg CO_2, 3,330 mg H_2O.

$C_{19}H_{25}N_2OCl.\,^1/_2H_2O$ (341,5) Ber. C 66,86 H 7,62
Gef. „ 66,44 „ 7,37.

12,42 mg Subst. in 2 ccm Methanol, 1-dm Rohr,

$$\alpha = -0{,}32°, \quad [\alpha]_D^{20} = -51{,}5°.$$

Jodmethylat. Man löst Yohimbol in Methanol und fügt Methyljodid hinzu. Über Nacht scheiden sich Krystalle ab, die aus Methanol umkrystallisiert werden können und in denselben farblosen Nadeln erscheinen, wie sie bereits durch die Isolierung von Yohimbol-jodmethylat aus den Mutterlaugen der Yohimbongewinnung bekannt sind. Schmelzpunkt 282°, der sich im Gemisch mit dem nativen Yohimbol-jodmethylat nicht erniedrigt.

4,083 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 8,205 mg CO_2, 2,260 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}ON_2.CH_3J$ (438) Ber. C 54,79 H 6,26
Gef. „ 54,83 „ 6,40.

Chlormethylat. Nadeln aus Methanol–Äther, die bei 245° zu einem zähen Tropfen zusammensintern, der bei 259° dünnflüssig wird.

B. *Epi-yohimbol.* Aus den ätherischen Mutterlaugen des Yohimbols scheiden sich beim Einengen und Stehen große, glasklare Prismen ab, die bei 258° schmelzen.

3,749 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 10,537 mg CO_2, 2,707 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}ON_2$ (292) Ber. C 76,98 H 8,16 Gef. C 76,65 H 8,07.

20,73 mg Subst. in 2 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,

$$\alpha = -0{,}83, \quad [\alpha]_D^{20} = -80{,}1°.$$

Jodmethylat. Man löst die tertiäre Base in Methanol und fügt Methyljodid hinzu. Über Nacht haben sich große Polster radialer

Spieße abgeschieden, die aus Methylalkohol umkrystallisiert werden. Zunehmende Braunfärbung und Erweichen beim Erhitzen auf 300°.

3,687 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 7,428 mg CO_2, 1,979 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}ON_2.CH_3J$ (438) Ber. C 54,79 H 6,26
Gef. „ 54,94 „ 6,00.

Chlormethylat. Knöpfe aus Alkohol–Äther. Schmelzp. 298°.

Beschränkt man die Reaktionsdauer bei der Meerwein-Ponndorf-Reduktion auf 8 Stunden, so findet man hauptsächlich Yohimbol. Bei 80 Stunden erhält man schon über die Hälfte Epi-yohimbol.

Die Charakterisierung von Yobyrin (XVI) und „Tetrahydro-yobyrin" (XII) (Tetrahydro-isochinolyl-äthyl-indol) durch Salze.

Yobyrin-chlorhydrat. Man löst Yobyrin in verdünnter Salzsäure, läßt im Exsiccator eindunsten und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol–Äther um. *Farblose*, abgeschrägte Prismen, die ab 240° sintern und bei 271° unter starker Dunkelfärbung schmelzen; ihre Lösung fluoresciert violett.

Yobyrin-pikrat. Aus einer Lösung von Yobyrin in $^n/_{10}$-HCl krystallisiert bei Zugabe eines Unterschusses wäßriger Pikrinsäure das Pikrat aus. Aus Aceton–Wasser kommt es in sechsseitigen Plättchen, die bei 239° (Zers.) schmelzen und sich durch eine charakteristische Schwerlöslichkeit in Aceton usw. auszeichnen.

„Tetrahydro-yobyrin"-chlorhydrat. Aus einer heißen Lösung der Base in 2n-HCl scheidet sich beim Erkalten das Chlorhydrat in langen *gelben* Nadeln ab, die bei 236° klar und ohne Zersetzung schmelzen. Das Salz ist nur aus einem Überschuß von Salzsäure umkrystallisierbar, aus Methanol erhält man zum überwiegenden Teil die Base zurück. Die Lösung des Salzes zeigt keine Fluorescenz.

Die Palladium-Dehydrierung von „Tetrahydro-yobyrin" (XII) und Yobyrin (XVI).

Die Vorbedingung für das Gelingen der Dehydrierung ist wirksames Palladiummohr, das man sich nach der Vorschrift von Willstätter[1]) frisch bereitet. 100 mg „Tetrahydro-yobyrin" (Schmelzp. 167°) werden mit 100 mg Palladiumschwarz gemischt und $^1/_4$ Stunde im Ölbad auf 280° erhitzt. Dann destilliert man i. Hochv. das Reaktionsprodukt ab, welches bei 200° (Bad) als farbloses, rasch erstarrendes Öl

[1]) B. **54**, 123 (1921).

übergeht. Aus Methylalkohol erhält man weiche, verfilzte Nadeln, die bei 128° klar schmelzen: *α(-β'-Iso-chinolyl)-β-äthyl-indol* (XIII).

5,045 mg Subst.: 15,455 mg CO_2, 2,710 mg H_2O.

$C_{19}H_{16}N_2$ (272) Ber. C 83,82 H 5,88 Gef. C 83,55 H 6,01.

Chlorhydrat. Diese Verbindung ist ebenso wie das Chlorhydrat der wasserstoffreicheren Mutterbase gefärbt. Aus verdünnter Salzsäure gelbe Nadeln, Schmelzp. 212°. Beim Trocknen bei 100° gibt die Substanz teilweise HCl ab.

Jodmethylat. Dieses kommt aus Alkohol–Äther in schwach-gelben Krystallen, die bei 192° schmelzen.

3,391 mg Subst.: 7,195 mg CO_2, 1,515 mg H_2O.

$C_{19}H_{16}N_2.CH_3J$ (414) Ber. C 57,97 H 4,58
Gef. „ 57,87 „ 4,88.

Yobyrin (XVI). 100 mg Yobyrin werden wie oben geschildert bei 300° der Einwirkung wirksamen Palladiummohrs ausgesetzt. Bei der Aufarbeitung kann das eingesetzte Yobyrin wiedergewonnen werden.

Die Oxydation von Yobyrin mit Selenigsäure-anhydrid.

300 mg Yobyrin (Schmelzp. 216°) werden in 20 ccm Xylol gelöst und mit 300 mg reinen Selendioxyds versetzt. Beim Kochen unter Rückfluß tritt die Oxydation bereits nach wenigen Minuten in Gang, wobei sich das gebildete Selen in metallischem Zustand abscheidet. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendigt. Man filtriert vom schwarzen Selen ab, entfernt das Xylol i. V. und unterwirft den Rückstand der Destillation i. Hochv. Gegen 220° Ölbadtemperatur destilliert ein intensiv gefärbtes Öl über, welches rasch krystallin erstarrt. Das *Yobyron* (XVIII) läßt sich aus Methylalkohol umkrystallisieren und erscheint daraus in hellgelben, glitzernden Blättchen, die bei 185° schmelzen. Die Ausbeute beträgt über 90 Proc.

Statt Xylol als Lösungsmittel läßt sich mit Vorteil auch Essigsäureanhydrid verwenden. Die Reaktion kommt hier schon beim Stehen in der Kälte in Gang, wobei sich das gebildete Selen in der roten Form abscheidet.

3,805 mg Subst.: 11,121 mg CO_2, 1,700 mg H_2O.

$C_{19}H_{14}ON_2$ (286) Ber. C 79,72 H 4,89 Gef. C 79,71 H 4,99.

Mit Dinitro-phenylhydrazin in salzsaurer Lösung reagiert Yobyron nicht.

Die Kondensation von Yobyrin (XVI) mit Aldehyden.

Yobyrin reagiert mit Aldehyden wie Benzaldehyd, Anisaldehyd, Piperonal direkt beim Erwärmen, wobei sich die eingetretene Reaktion durch Dunkelfärbung des Gemisches zu erkennen gibt. Kondensation tritt cet. par. auch in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat ein, nicht jedoch in Piperidin oder Essigsäure-anhydrid.

Mit p-Nitro-benzaldehyd. 200 mg Yobyrin werden mit 100 mg p-Nitro-benzaldehyd 8 Stunden lang auf 180—200° erwärmt. Die erkaltete Schmelze wird im Extraktor erschöpfend mit Eisessig ausgezogen. Die sehr dunkel gefärbte Lösung wird in 100 ccm siedende 2n-Salzsäure gegossen. Dabei scheiden sich dunkle Harze ab, die abgetrennt werden. Zur Entfernung von unverändertem Aldehyd wird die stark aufgehellte Salzsäurelösung mit Äther ausgeschüttelt. Aus der salzsauren Lösung fällt man durch Zusatz starker Lauge die Base, saugt ab und trocknet. Beim Umkrystallisieren aus Methanol erhält man hellgelbe Krystalle, die bei 186° schmelzen und im Gemisch mit *Yobyron* (XVIII) keine Erniedrigung zeigen. Durch die Einwirkung der heißen Säure ist offenbar das Kondensationsprodukt verseift worden und es hat sich Yobyron gebildet.

Äthyliden-yobyrin (XVII). 200 mg Yobyrin werden mit 300 mg Paraldehyd 10 Stunden lang im Rohr bei 260° gehalten. Das dunkle Reaktionsprodukt wird in Äther gelöst und mit konz. Salzsäure 3-mal ausgeschüttelt. Die tiefdunkle salzsaure Lösung wird in 200 ccm siedende $^n/_2$-Natronlauge gegossen, wobei sich ein Harz abscheidet, das beim Erkalten spröde wird. Zur Reinigung destilliert man das Produkt im Hochv. Bei 260° geht ein rotes Öl über, das rasch erstarrt. Man löst es in Methylalkohol. Nach Stehen im Eisschrank und Kratzen mit dem Glasstab krystallisieren hellgelbe Krystalle aus, die beim Umlösen aus Methanol als kurze, schwertförmige Nadeln erscheinen, und die bei 298° unter Dunkelfärbung schmelzen.

1,994 mg Subst. (getr. bei 120° i. V): 6,143 mg CO_2, 1,093 mg H_2O.

$C_{21}H_{18}N_2$ (298) Ber. C 84,56 H 6,04 Gef. 84,02 H 6,13.

Hexahydro-yobyrin (XXI).

Für die Hydrierung wird ein frisch bereiteter, auf Wirksamkeit geprüfter Platinkatalysator verwandt. Das zur Anwendung gelangende Yobyrin wird durch 4-maliges Umkrystallisieren aus wäßrigem Methanol gereinigt, um auch die letzten Spuren von Selen zu entfernen. 100 mg Yobyrin (Schmelzp. 218°) werden mit 100 mg PtO_2 in 25 ccm analysenreinem Eisessig unter Wasserstoff geschüttelt. In 20 cm Abstand unter der Schüttelbirne befindet sich ein elektrisches Heiznetz, das die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 40° hält. Nach 8 Stunden kommt der Wasserstoffverbrauch zum Stillstand, wobei etwa die 6 Äquivalenten Wasserstoff entsprechende Menge verbraucht ist. Man verdünnt mit Wasser, filtriert vom Platin ab und fällt mit Lauge die Base. Diese ist nach dem Trocknen spielend löslich in Methanol und krystallisiert daraus durch Zusetzen von Wasser in der Wärme in feinen Nadeln, die bei 197° schmelzen und auch nach 2-maligem Umkrystallisieren ihren Schmelzpunkt nicht ändern. Aus den Mutterlaugen läßt sich noch etwas unverändertes Yobyrin zurückgewinnen.

5,064 mg Subst.: 15,165 mg CO_2, 3,610 mg H_2O.

$C_{19}H_{22}N_2$ (278) Ber. C 82,00 H 7,85 Gef. C 81,68 H 7,97.

Dehydrierung von Apo-yohimbin.

Aus Yohimbin-schwefelsäureester stellt man sich nach der Vorschrift von Barger Apo-yohimbin her. Prismen aus Äthylalkohol, Schmelzp. 252°.

3,182 mg Subst.: 8,751 mg CO_2, 2,012 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336) Ber. C 75,00 H 7,10 Gef. C 75,01 H 7,07.

7,5 g Apo-yohimbin werden in 40 ccm Eisessig gelöst und 30 g frisch bereitetes eisessig-feuchtes Bleitetraacetat hinzugegeben. Durch Erwärmen auf 60° bringt man die Reaktion in Gang, die so stürmisch wird, daß man sie zweckmäßig durch Kühlung dämpft. Nun wird i. V. eingedampft, wobei ein dunkelroter Sirup zurückbleibt, der mit 80 ccm 30-proc. Natronlauge durchgerieben wird. Man läßt die Mischung 6 Stunden auf dem Dampfbad stehen, wobei der Ester verseift wird und die gebildete Säure in Lösung geht.

Man saugt ab und wäscht den dunklen, unbeträchtlichen Rückstand mit verdünnter Natronlauge. Die alkalische dunkle Lösung wird mit Essigsäure angesäuert. Es fällt eine dunkle Gallerte, von der man abtrennt. Die essigsaure Lösung, die schon wesentlich aufgehellt ist, wird erwärmt und in der Siedehitze mit Salzsäure kongosauer gemacht. Hat man in nicht zu verdünnter Lösung gearbeitet, so krystallisiert beim Erkalten das Säurechlorhydrat aus, das nach dem Absaugen und Trocknen 5,1 g wiegt. Zur Reinigung wird nochmal in der Wärme in 2n-Natronlauge gelöst.

Als Rückstand bleibt ein organisches Bleisalz zurück, das aus $^n/_{10}$-HCl in schönen verfilzten Nadeln krystallisiert, keinen Schmelzpunkt, aber optisches Drehvermögen besitzt. Dieser Verbindung wurde weiter keine Beachtung geschenkt.

Aus der Lösung in Natronlauge wird nun, wieder in der Hitze, das Säurechlorhydrat freigemacht, das beim Erkalten in schwach gelben Krystallen erscheint. Es kann leicht aus Wasser umgelöst werden, besitzt aber auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren immer noch Gelbstichigkeit. Das trockene Säurechlorhydrat läßt sich aus Äthylalkohol oder Alkohol–Äther umkrystallisieren. Oft kommt Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure-chlorhydrat (XXVI) daraus zunächst flockig, erleidet aber beim längeren Stehen eine charakteristische Umwandlung in schöne, korallenartig angeordnete Nadelbüschel. Schmelzp. 303° (starkes Aufschäumen). Die alkoholische Lösung besitzt die blaue Fluorescenz der Harmanverbindungen.

4,873 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 11,010 mg CO_2, 2,430 mg H_2O.

$C_{20}H_{20}O_2N_2.HCl.2H_2O$ (394,5)	Ber.	C 60,92	H 6,30
	Gef.	„ 61,62	„ 5,57

(Beim Trocknen bei 100° ist offenbar schon Krystallwasserverlust eingetreten).

21,48 mg Subst. in 2 ccm absolutem Alkohol, 1-dm-Rohr,

$$\alpha = +\,3{,}30, \qquad [\alpha]_D^{20} = +\,307{,}3°.$$

Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure (XXVI).

Die mit Essigsäure aus der alkalischen Lösung freigemachte Säure ist nicht zur Krystallisation zu bringen.

Zum Ziele führt dieser Weg: Man löst das Säurechlorhydrat in Alkohol, filtriert durch die 50-fache Gewichtsmenge Tonerde und wäscht gut mit Methanol nach. Man nimmt Durchlauf und Elution nach dem Eindampfen in wenig absolutem Alkohol auf, fügt Äther bis zur Trübung (Kochsalz) hinzu, filtriert ab und gibt weiter Äther zu, wobei beim Reiben und Stehen die freie Säure auskrystallisiert. Diese ist immer noch schwach gelb gefärbt und läßt sich weder durch Tierkohle noch durch Tonerde noch durch 5-maliges Umkrystallisieren farblos erhalten, weshalb die Färbung der Verbindung selbst zukommen muß. Die freie Säure zeigt in alkoholischer Lösung erst auf Zusatz verdünnter Mineralsäure blaue Fluorescenz. Schmelzp. 286° (unter Aufblähen).

3,850 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 9,995 mg CO_2, 1,990 mg H_2O.

$C_{20}H_{20}O_2N_2.H_2O$ (338)	Ber.	C 71,00	H 6,49
	Gef.	„ 70,80	„ 5,80.

10,94 mg Subst. in 2 ccm Äthylalkohol, 1-dm-Rohr,

$\alpha = +1{,}19°$, $[\alpha]_D^{20} = +217{,}6°$.

Tetrahydro-yobyron-carbonsäure (XXVII).

850 mg Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure werden mit 850 mg Selendioxyd in 20 ccm Pyridin $1^1/_2$ Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach dem Abdampfen des Pyridins zieht man mehrmals mit $^n/_1$-Natronlauge aus, macht mit Essigsäure schwach sauer und trennt von dem ausgeschiedenen Niederschlag ab. Das essigsaure Filtrat wird zum Sieden erwärmt und mit konz. Salzsäure stark sauer gemacht. Beim Abkühlen krystallisiert das Säure-chlorhydrat. Aus 2n-Salzsäure erhält man es in schönen Nadeln, die bei 244° blasig schmelzen.

3,938 mg Subst. (bei 100° als hygroskopisch getr.): 9,039 mg CO_2, 2,137 mg H_2O.

$C_{20}H_{18}O_3N_2.HCl.H_2O$ (390,5)	Ber.	C 61,54	H 5,38
$C_{20}H_{18}O_3N_2.HCl.^1/_2H_2O$ (381,5)	„	„ 62,98	„ 5,25
	Gef.	„ 62,60	„ 6,07.

Aus einer heißen Lösung der Säure in 2n-HCl, die mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ver-

setzt ist, krystallisiert beim Erkalten die unveränderte Säure aus.

Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure (XXIII).

Diese Säure analog der Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure darzustellen, gelingt nicht. Die Vorschrift von Hahn[1]), die über das Esterchlorhydrat führt, erwies sich als die beste. Auffällig ist die leichte Verseifbarkeit der früher „Tetradehydro-yohimbin" genannten Verbindung. Sie gelingt schon mit starker Kalilauge in der Kälte, wobei sich das gelbgefärbte Kalisalz der Säure abscheidet. Löst man dieses in wenig Wasser, so scheidet sich auf Zusatz von Essigsäure bis zum Neutralpunkt die Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure („Tetradehydro-yohimboasäure") ab. Nach kurzem Stehen ist die Lösung zu einem Krystallbrei erstarrt. Rhombische, flache Krystalle aus Alkohol. Schmelzp. 325°.

3,116 mg Subst. (bei 100° als hygroskopisch konstant getr.): 7,680 mg CO_2, 1,901 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_3N_2.H_2O$ (356) Ber. C 67,41 H 6,73
Gef. „ 67,22 „ 6,82.

Die aktive Methylengruppe dieser Säure verrät sich durch die Reduktion von Selenigsäure-anhydrid, die in Pyridin schon nach kurzem Erwärmen einsetzt. Die gebildete Hexahydro-oxy-yobyron-carbonsäure, die nicht eigens isoliert wurde, reagiert in salzsaurer Lösung nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

ε-Yohimbin.

Bei der Apo-yohimbingewinnung aus Yohimbin-schwefelsäureester[2]) fällt reichlich Yohimboasäure-schwefelsäureester an. Bemerkenswert an diesem Ester ist seine außerordentlich schwere Verseifbarkeit zu Apo-yohimboasäure. Einstündiges Kochen mit 20-proc. Kalilauge läßt den Ester unverändert. Erst 3-stündiges Kochen mit 40-proc. Kalilauge führt zur Abspaltung der Schwefelsäure. Der Schwefelsäureester scheidet sich als Chlorhydrat aus der Lösung des Natriumsalzes beim Ansäuern mit Salzsäure in Nadeln ab, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 308° (Zers.) schmelzen.

[1]) Ber. **67**, 686 (1934).
[2]) Barger u. Field, Soc. **123**, 1038 (1923).

3,592 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 6,938 mg CO_2, 2,081 mg H_2O.

$C_{20}H_{24}O_6N_2S.HCl$ (456,7) Ber. C 52,63 H 5,53
Gef. „ 52,67 „ 6,4.

Beim Ansäuern einer Lösung dieses Chlorhydrats in verdünntem Ammoniak scheidet sich auf Zusatz von Essigsäure der freie Ester in schönen Krystallen ab. Schmelzp. 289° (Zers.).

4,030 mg Subst. (getr. bei 120° i. V.): 8,296 mg CO_2, 2,122 mg H_2O.

$C_{20}H_{24}O_6N_2S.\frac{1}{2}H_2O$ (429,2)
Ber. C 55,94 H 5,83
Gef. „ 56,14 „ 5,89[1]).

350 mg Yohimboasäure-schwefelsäure-ester-chlorhydrat werden in 30 ccm Methylalkohol gelöst, und unter Kochen am Rückfluß wird ein lebhafter Strom trockenen Salzsäuregases durchgeschickt. Nach 10 Minuten erhält man eine klare Lösung. Im weiteren Verlauf beginnt die Abscheidung des Esterchlorhydrats in seidenglänzenden Krystallen, die man durch Stehenlassen im Eisschrank vervollständigt. Das Esterchlorhydrat wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und zeigt nun den Schmelzp. von 286—287°. Die Verbindung ist aber noch nicht rein, wie die Darstellung der Base darlegt. Man löst das Esterchlorhydrat in der Hitze in Wasser und fügt tropfenweise verdünntes Ammoniak dazu. Die Base fällt sofort krystallinisch und zeigt einen unscharfen Schmelzp. bei 214° (Zers.). Durch 2-maliges Umkrystallisieren aus Methanol erhält man schließlich das ε-Yohimbin in schönen Nädelchen, die ab 195° sintern und bei 203° unter Braunfärbung zusammenfließen.

3,014 mg Subst.: 7,886 mg CO_2, 1,994 mg H_2O.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354) Ber. C 71,15 H 7,40 Gef. C 71,36 H 7,40.

16,04 mg Subst. in 2 ccm Pyridin, 1-dm-Rohr, $\frac{3}{3}$

$$\alpha = +0{,}24°, \quad [\alpha]_D^{20} = +29{,}8°.$$

Der höherschmelzende Anteil kommt aus den methanolischen Mutterlaugen nach Zufügen des gleichen Volums Wasser und Stehenlassen in schönen Garben heraus, die

[1]) Der Unterschied, den Barger und Field zwischen Yohimboasäure-schwefelsäure-ester und Anhydro-yohimboa-säure-schwefelsäure-ester machen, wird durch diese Analyse aufgehoben. Theoretisch ließe sich eine solche Verschiedenheit der beiden Ester auch kaum verstehen.

bei 232° (Zers.) schmelzen. Dieselbe Verbindung erhält man auch wenn man die Mutterlaugen des Esterchlorhydrats (salzsäure-gesättigtes Methanol) in wäßriger Lösung in der Hitze in die Base verwandelt. Die Base zeigt zuerst den Schmelzp. 224°. Die völlige Abtrennung des bei 203° schmelzenden Anteils gelingt nicht so gut wie umgekehrt die Reinigung des niedrigschmelzenden Anteils vom höherschmelzenden. Öftere Krystallisation aus wäßrigem Methylalkohol führt schließlich zu der reinen in charakteristischen Nadelgarben krystallisierenden Verbindung, die bei 232° schmilzt. Mischschmelzpunkt mit Yohimbin 232°.

4,380, 3,446 mg Subst.: 11,505, 9,008 mg CO_2, 2,861, 2,280 mg H_2O.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354) Ber. C 71,15 H 7,40
Gef. „ 71,64, 71,29, „ 7,30 7,40.

19,12 mg Subst. in 2 ccm Pyridin, 1-dm-Rohr.

$\alpha = +0{,}92°$, $[\alpha]_D^{20} = +96{,}2°$.

Die Veresterung von Apo-yohimboasäure.

Apo-yohimbin zeigt, aus Äthyl-alkohol umkrystallisiert, den Schmelzp. 252°. Aus Methyl-alkohol erhält man Krystalle, die bei 187° schmelzen und ein Mol Krystall-methanol enthalten[1]).

1,2 g Apo-yohimbin werden in 40 ccm 50-proc. Methanol, worin sich 15 g Ätzkali befinden, 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach entfernt man auf dem Wasserbad das Methanol, nimmt das Kalisalz in 200 ccm Wasser auf, und fügt in der Siedehitze Essigsäure bis zur lackmus-sauren Reaktion hinzu. Bei langsamem Erkalten krystallisiert die freie Säure aus. Schmelzp. 306° (Zers.).

3,688 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 9,997 mg CO_2, 2,425 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$ (322) Ber. C 74,5 H 6,89 Gef. C 73,56 H 7,35.

300 mg Apo-yohimboasäure werden in 20 ccm Methanol gelöst und 1 Stunde am Rückfluß unter Durchleiten trockenen Salzsäuregases im Sieden erhalten. Nach einer halben Stunde scheidet sich das Ester-chlorhydrat krystallin ab. Nach Stehen im Eisschrank wird es abgesaugt und mit Methanol

[1]) Scholz, Diss. Zürich 1934, S. 56.

gewaschen. Man erhält etwa 200 mg farblose Krystalle, die bei 301° schmelzen. Das Chlorhydrat wird in 200 ccm Wasser gelöst und in der Siedehitze mit verdünntem Ammoniak versetzt. Die auskrystallisierende Base wird abgesaugt, getrocknet und aus Methanol umkrystallisiert. Sie zeigt den Schmelzpunkt des Methanol-Adduktes von Apo-Yohimbin, 187°.

Die Mutterlauge des Apo-yohimbin-chlorhydrats, salzsäuregesättigtes Methanol, wird i. V. eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ammoniak in der Hitze die Base gefällt. Man saugt die flockige Fällung ab und reibt das feuchte Produkt zweimal vorsichtig mit ganz wenig Methanol durch. Dabei werden dunklere Unreinigkeiten entfernt. Der helle Rückstand krystallisiert aus Methanol in feinen Nadeln, die sich bereits bei 160° gelb färben und bei 201° unter Zersetzung schmelzen. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Äthylalkohol zeigt der Schmelzpunkt keine Änderung. Die Substanz färbt sich bei 10-stündigem Trocknen bei 100° stark braun, während eine Vergleichsprobe Apo-yohimbin unter denselben Bedingungen lediglich eine leichte Gelbstichigkeit annimmt.

3,752 mg Subst. (getr. bei 100° i.V.): 10,226 mg CO_2, 2,495 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336) Ber. C 75,00 H 7,10 Gef. C 74,33 H 7,44.

Aus den vereinigten Mutterlaugen der vorstehend beschriebenen Basen krystallisiert aus Äthanol ein Körper in Nadeln, die bei 228° schmelzen und auch beim Umlösen ihren Schmelzpunkt nicht ändern. Die Analyse ergibt einen Zwischenwert, der vermuten läßt, daß es sich hier um ein Apo-yohimbin, das noch etwas Krystallwasser besitzt, handelt.

3,795 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 10,271 mg CO_2, 2,574 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336)	Ber.	C 75,00	H 7,10
$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354)	„	„ 71,15	„ 7,40
	Gef.	„ 73,81	„ 7,58.

Der Mischschmelzpunkt dieser Verbindung und des bei der Essigsäure-anhydrid-einwirkung auf α-Iso-yohimbin gewonnenen Apo-yohimbins (Schmelzp. 230°) zeigt keine Depression.

Die Wasseranlagerung an Apo-yohimbin.

α-Iso-yohimbin. Bei einem Ansatz von 100 mg Apo-yohimbin mit 50 mg 2,5 proc. Palladium-Tierkohle in 10-proc. Essigsäure war die Reduktion zum Desoxy-yohimbin innerhalb 4 Stunden beendet. Die Übertragung ähnlicher Bedingungen auf einen größeren Ansatz liefert ein anderes Ergebnis: 7,5 g Apo-yohimbin werden mit 500 mg 2,5 proc. Palladium-Tierkohle in 150 ccm 50-proc. Essigsäure unter Wasserstoff geschüttelt. Auch nach 2-tägigem Schütteln ist kein nennenswerter Wasserstoffverbrauch eingetreten. Man filtriert vom Katalysator ab, erhitzt das Filtrat zum Sieden und fügt langsam Wasser hinzu, bis die Krystallisation einsetzt. Es scheiden sich glänzende farblose Blättchen ab, die sich am Licht und beim Trocknen bei 100° gelb verfärben. Schmelzp. 304°. Gegenüber Apo-yohimbin löst sich der Körper fast gar nicht in Alkohol und nur schlecht in verdünnter Mineralsäure.

2,752 mg Subst. (getr. bei 140° i. V.): 6,833 mg CO_2 1,730 mg H_2O. — 3,700 mg Subst.: 0,362 ccm N_2 (24°, 716 mm).

$C_{21}H_{24}O_2N_2.2H_2O$ (372)	Ber.	C 67,74	H 7,50	N 7,53
	Gef.	„ 67,71	„ 7,03	„ 7,69.

11,28 mg Subst. in 2 ccm 50-proc. Essigsäure, 1-dm-Rohr,

$$\alpha = +0{,}30°, \quad [\alpha]_D^{20} = +53{,}2°.$$

α-Iso-yohimboasäure. Der Ester wird durch 1-stündiges Kochen mit 30-proc. alkoholischer Kalilauge verseift. Der Methylalkohol wird abgedampft und das Kalisalz der Säure in wenig heißem Wasser gelöst. In der Siedehitze wird mit Essigsäure angesäuert. Beim Abkühlen erscheint die freie Säure in Nadeln, die bei 238° schmelzen.

4,229 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 10,676 mg CO_2, 2,570 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_2N_2.1^1/_2H_2O$ (349)	Ber.	C 68,77	H 7,19
	Gef.	„ 68,85	„ 6,79.

Erwärmt man eine Probe der Säure mit 95-proc. Schwefelsäure, so tritt erst bei 140° eine schwache Gasentbindung auf, wobei sich jedoch die Lösung nicht wesentlich verfärbt. Offenbar geht der Kohlenoxydentwicklung Wasserabspaltung voraus.

Wasserabspaltung. 100 mg α-Iso-yohimbin werden mit 100 mg frischgeschmolzenem Natriumacetat in 5 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach gießt man das Reaktionsgemisch in 200 ccm heißes Wasser und fügt Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzu. Dabei wird ein Teil der Base zwar krystallin, aber noch stark gefärbt abgeschieden. Man trennt von dieser Vorfällung ab, macht die Mutterlauge stark ammoniakalisch und filtriert von den farblosen Flocken der Base, die sich nun reichlich ausscheidet, ab. Aus Methanol unter Zusatz von Wasser erhält man feine Nädelchen eines *Apo-yohimbins*, die bei 230° schmelzen.

3,632 mg Subst. (getr. bei 100° i. V.): 10,037 mg CO_2, 2,300 mg H_2O.
$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336) Ber. C 75,00 H 7,10 Gef. C 75,36 H 7,08.

Die Oppenauer-Oxydation der α-Iso-yohimboasäure, ausgeführt mit 100 mg unter den bei der Yohimbondarstellung beschriebenen Bedingungen, liefert keine Base oder Ketosäure. Man erhält unveränderte α-Isoyohimboasäure zurück.

Die Gewinnung von para-Kresol bei der Zinkstaubdestillation des Yohimbins.

Als zweckmäßig für die Zinkstaubdestillation des Yohimbins hat sich nebenstehende Apparatur erwiesen (Fig. 3).

In Anlehnung an die Apparatur von H. Dieterle und A. Salomon[1] bildet den Hauptteil der Vorrichtung ein U-Rohr aus Supremaxglas von nebenstehenden Ausmaßen. Über den längeren Schenkel des Rohres ist ein elektrischer Heizofen geschoben, dessen Temperatur am Widerstand genau geregelt und an dem mit dem Thermoelement verbundenen Millivoltmeter abgelesen werden kann. Der Heizung mit Bunsenbrenner ist diese Anordnung weit überlegen und liefert bessere Ausbeuten, weil die entstehenden flüchtigen Produkte nicht durch Überhitzung zerstört werden. Die optimale Temperatur bei der Zinkstaubdestillation beträgt 400°. Man arbeitet mit Einsätzen von je 1 g Yohimbinchlorhydrat (Merck DAB 6), die mit jeweils 25 g Zinkstaub pro analysi (Merck) innigst verrieben werden. In die Einbuchtung des U-Rohrs kommt ein lockerer Pfropfen aus Asbestwolle, davor eine etwa 2 cm lange Schicht von 5 g Zinkstaub. Vor diese Schicht reinen Zinks füllt man locker das Yohimbin-Zinkstaubgemisch. Diese Mengenverhältnisse haben sich als günstig erwiesen. Nimmt man weniger Zinkstaub, z. B. nur

[1] Ar. **271**, 177 (1933).

um 5 g weniger, so verbäckt der Rohrinhalt bei der Destillation so sehr, daß man einen steinharten Kuchen erhält, der sich kaum mehr aus dem Rohr entfernen läßt. Nimmt man mehr Zinkstaub, so leidet sichtbarlich die Ausbeute an flüchtigen Dehydrierungsprodukten.

Die Dauer einer Destillation beträgt etwa 40 Minuten. Es ist zweckmäßig, den Stickstoffstrom nicht zu langsam durch die Apparatur zu leiten, damit der Weitertransport der flüchtigen Anteile aus der heißen Zone genügend rasch vor sich geht. Schon nach kurzer Zeit gehen die Basen über, die sich durch bemerkenswerte Reinheit und helle Farbe auszeichnen.

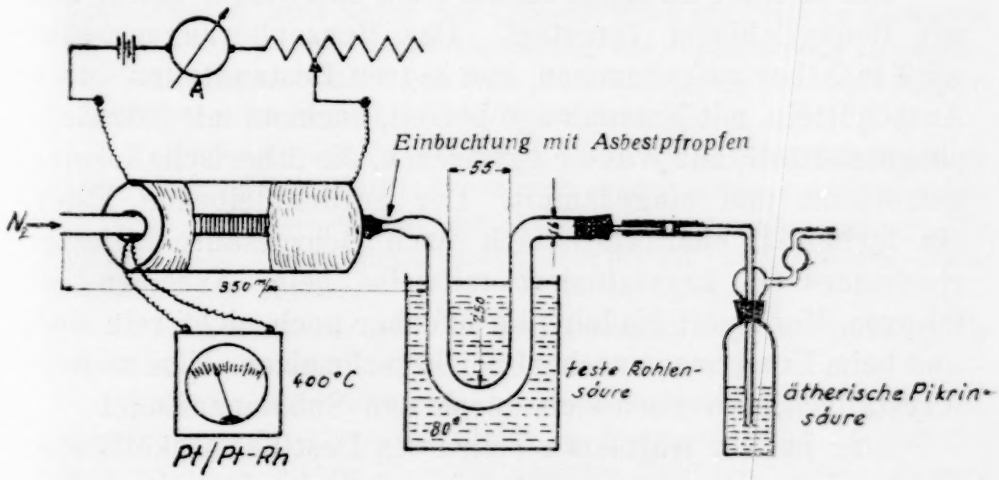


Fig. 3.

Der gesammelte Anteil 20 solcher Destillationen, der sich in der Lösung des Äthers befindet, mit dem nach erfolgter Destillation die flüchtigen Produkte aus dem U-Rohr herausgelöst worden sind, enthält nicht nur basische Anteile (Isochinolin, Harman) und nichtbasische Anteile (Indole) sondern auch saure Körper phenolischen Charakters. Zu ihrer Abtrennung wird die ätherische Lösung mehrmals mit 2n-Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der alkalischen wäßrigen Lösung werden die sauren Bestandteile in Äther aufgenommen. Zur Reinigung wird das Ausschütteln mit Natronlauge, Ansäuern und Aufnehmen in Äther wiederholt. Nach dem Trocknen und Eindunsten des Äthers erhält man etwa 20 mg eines öligen, stark phenolisch riechenden Körpers, der zur Krystallisation jedoch noch

nicht genügend rein ist. Zur Reinigung wird dieser Körper mit Wasserdampf überdestilliert, in Äther aufgenommen, der Äther getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende Körper, ein farbloses Öl, besitzt den, vom Phenol sich charakteristisch abhebenden Kresolgeruch, zeigt aber noch keine Neigung zur Krystallisation. Bei gewöhnlichem Druck wird der Körper nochmals destilliert, wobei bei 220° Ölbadtemperatur ein leichter flüchtiger Anteil in den kälteren Teilen der Vorlage und ein schwerer flüchtiger Anteil in den wärmeren Teilen sich abscheidet.

Der leichter flüchtige Anteil wird in Pyridin gelöst und mit Benzoylchlorid verestert. Das Benzoylierungsprodukt wird in Äther aufgenommen, von sauren Bestandteilen durch Ausschütteln mit Natronlauge befreit, nochmal mit Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende Ester, ein farbloses, charakteristisch nach Benzoesäure-arylester riechendes Öl, krystallisiert teilweise beim Anreiben mit 90-proc. Methanol: Nadeln, die offenbar noch nicht rein sind, und beim Erwärmen unscharf bei 36° schmelzen. Eine weitere Krystallisation verbot sich durch den Substanzmangel.

Der in den wärmeren Teilen des Destillationskölbchens kondensierte phenolische Anteil wird in Pyridin gelöst und mit der erforderlichen Menge 3,5-Dinitro-benzoylchlorid, gelöst in Pyridin, versetzt. Das Pyridin wird im Exsiccator entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Lauge, Säure und Wasser gewaschen, der Äther getrocknet und eingedampft. Aus Methanol erhält man gefiederte Krystalle, die bei 169°, nach Umkrystallisieren bei 185° schmelzen. Im Gemisch mit 3,5-Dinitro-benzoesäure-p-kresylester (Schmelzp. 188°) erniedrigt sich dieser Schmelzpunkt nicht.

Farbreaktion zur Erkennung des p-substituierten Charakters[1]): 1 mg des Dinitro-benzoyl-p-kresols wird durch Kochen mit Lauge verseift, das gebildete Phenol nach erschöpfendem Einleiten von CO_2 ausgeäthert und vom Lösungsmittel befreit; man nimmt das Phenol unter Erwärmen in 5 ccm Wasser auf, fügt einen Tropfen einer 1-proc.

[1]) Ber. **66**, 435 (1933).

alkoholischen Lösung von 1,2-Nitroso-naphtol hinzu, erwärmt zum Sieden und versetzt mit 1—2 Tropfen Salpetersäure (*d* 1,4). Es entsteht eine tiefrote Färbung, die auch bei starkem Verdünnen mit Wasser bestehen bleibt.

Die physiologische Wirksamkeit einiger quartärer Basen der Yohimbinreihe.

Die in Frage stehenden Jodmethylate zeichnen sich durch ihre große Schwerlöslichkeit in Wasser aus. Bei der Wirksamkeitsprüfung wird die alkoholische Lösung der quartären Base in den Lymphsack der Temporarie gespritzt. Dabei kann das Jodmethylat sich wieder als unlösliche Verbindung abscheiden und wirkungslos bleiben. Aus diesem Grunde wird immer das Chlormethylat zur Prüfung verwandt, das man sich jeweils durch Umsetzung des Jodmethylats in alkoholischer Lösung mit frisch gefälltem Chlorsilber darstellt. Man injiziert in wäßriger oder 50-proc. alkoholischer Lösung.

Yohimbin-jodmethylat. Man löst Yohimbin in Aceton fügt Methyljodid hinzu. Über Nacht haben sich schöne Drusen abgeschieden, die beim Umkrystallisieren aus Aceton feine Nadeln ergeben, die bei 244° unter Braunfärbung sintern und bei 262° aufschäumen. Wirksamkeit: 500 γ negativ.

Yohimbin-chlormethylat. Würfel aus Methylalkohol–Äther. 500 γ wirken schwach curariform.

Yohimbin-schwefelsäureester-jodmethylat. Man löst Yohimbinschwefelsäureester (Schmelzp. 295°) in Methanol, fügt Methyljodid hinzu und fällt andern Tags die quartäre Base mit Äther. Prismen aus Alkohol–Äther. Das daraus hergestellte Chlormethylat läßt mit 500 γ nach einer Stunde Temporarien die Wendefähigkeit verlieren.

Apo-yohimbin-jodmethylat. Apo-yohimbin (Schmelzp. 252°) wird in Methanol gelöst und mit Methyljodid versetzt. Nach Stehen über Nacht wird das Jodmethylat mit Äther gefällt, abgesaugt, mit Äther gewaschen nnd getrocknet. Alle Versuche, aus den üblichen organischen Lösungsmitteln wie Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton auch im Gemisch mit Äther oder Wasser ein krystallisiertes Produkt zu erhalten, scheitern. Anwendung des für quartäre Basen ungewöhnlichen Lösungsmittels Dioxan führt jedoch zum Ziel: das amorphe Jodmethylat wird mit kleinen Mengen Dioxan, in dem nur langsam Lösung erfolgt, ausgekocht. Beim Erkalten und Stehen scheidet sich das Jodmethylat aus der Lösung in Dioxan in rautenförmigen Krystallen, beim Umkrystallisieren in feinen Nadeln ab, die sich ab 220° braunfärben, bei 246° blasig sintern und bei 259° aufschäumen.

3,71 mg Subst.: 6,570 mg CO_2, 1,839 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_2N_2.CH_3J.H_2O$ (496)	Ber.	C 53,22	H 5,86
	Gef.	„ 53,17	„ 6,10.

Apo-yohimbin-chlormethylat. Spieße aus Methanol–Äther, Schmelzpunkt 286°. Im Unterschied zum Jodmethylat, bei dem 500 γ ohne Wirkung sind, besitzt das Chlormethylat neben lähmenden auch toxische Wirkungen: 500 γ des Chlormethylats verursachen unter Umständen den Tod, 200 γ den Verlust der Wendefähigkeit nach einer Stunde, 100 γ sind ohne Wirkung.

Desoxy-yohimbin-jodmethylat. Man löst Desoxy-yohimbin (Schmelzpunkt 205°) in Aceton, fügt Methyljodid hinzu, läßt über Nacht stehen und fällt die amorphe quartäre Base mit Äther. Die Krystallisation gelingt wie beim Apo-yohimbin-jodmethylat angegeben mit Dioxan. Kurze Nadeln, die bei 249° schmelzen. 500 γ des amorphen Chlormethylats wirken lähmend.

Yobyrin-jodmethylat. Yobyrin wird in Aceton gelöst und mit Methyljodid versetzt. Beim Stehen scheidet sich das Jodmethylat in großen Spießen ab, die bei 295° schmelzen. 500 γ wirken beim Frosch letal.

Yobyrin-chlormethylat. Feine Nadeln aus Aceton–Äther. Schmelzpunkt 244°. Wirksamkeit 300 γ (nach 6 Stunden).

α-(β'-Tetrahydro-iso-chinolyl)-β-äthyl-indol-jodmethylat („Tetrahydroyobyrin-jodmethylat"). Die tertiäre Base wird in Methanol–Aceton gelöst und mit Methyljodid versetzt. Die quartäre Base wird mit Äther gefällt und zur Entfernung unveränderter Ausgangsbase mit Äther ausgezogen. Die quaternäre Base krystallisiert aus Alkohol–Äther in derben Spießen, die bei 220° sintern und bei 234° aufschäumen.

Chlormethylat. Feine Nadeln aus Alkohol-Äther. Schmelzp. 221°. 800 γ wirken letal, 200 γ verursachen völlige Lähmung.

Harmin-jodmethylat. Harmin (Merck, Schmelzp. 259°) gibt ein Jodmethylat, das aus Alkohol–Aceton in prächtigen Nadeln kommt. Schmelzp. 304°. 500 γ des Chlormethylats sind ohne Wirkung.

Harmalin-jodmethylat. Harmalin (Merck, Schmelzp. 250°) gibt ein in gelben Nadeln krystallisierendes Jodmethylat, das bei 299° schmilzt. Das Chlormethylat kommt in gelben kurzen Nädelchen, die bei 277° schmelzen und mit 500 γ wirkungslos bleiben.

Die Konstitution einiger Derivate der Harmanreihe im Lichte ihrer UV-Spektren;

von *Franziska Pruckner* und *Bernhard Witkop*.

Mit 10 Figuren im Text.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule und dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 17. Februar 1943.)

Zur Deutung der Absorptionsspektra organischer Substanzen und vor allem der heterocyclischen Verbindungen fehlt leider noch immer eine entsprechende Theorie. Es bleibt daher vorerst nur der eine Weg übrig, an Hand geeigneter Vergleichssubstanzen und durch Analogieschlüsse mehr oder weniger empirische Resultate zu gewinnen. Dabei ist stets zu beachten, daß jedes heterocyclische Grundgerüst für sich eine geschlossene Einheit bildet und Resultate, die an einer dieser Gruppen gewonnen werden, nicht ohne weiteres auf andere übertragen werden können. Vergleiche sind daher mit einiger Sicherheit nur *innerhalb* einer solchen Gruppe durchzuführen. So stellte sich uns nach der Aufnahme des Absortionsspektrums des *Yobyrins* als erstes die Frage: Mit welcher anderen Substanz ist es zweckmäßig zu vergleichen. In Betracht kamen dafür *Harmin* und *Norharman*[1]). Fig. 1, in welcher deren Spektra zusammen mit dem des Yobyrins dargestellt sind, zeigt deutlich die große Ähnlichkeit zwischen Yobyrin und Norharman. Um so auffallender ist das völlig andere Aussehen des Harminspektrums, obgleich auch für diese Verbindung der analoge Bau des Grundgerüstes nicht bezweifelt werden kann.

Bei den beiden zusammenpassenden Spektren von Yobyrin und Norharman fällt zunächst auf, daß die Bande I beim Yobyrin in 3 Teilbanden aufgespalten ist. Hier hat der

[1]) Vgl. L. Horner, A. **540**, 77 (1939).

o-Xylylrest nicht wie etwa eine Methoxyl- oder ähnliche Gruppe (vgl. S. 135) die Teilbanden verwaschen, sondern sie deutlicher hervortreten lassen. Daß diese Aufspaltung mit dem Bau des Moleküls zusammenhängt und nicht etwa

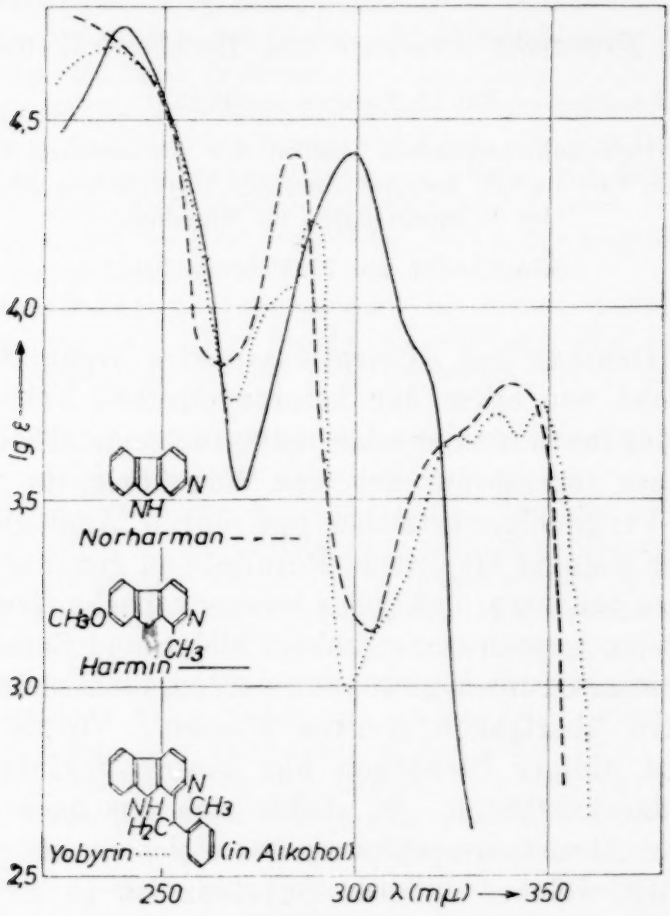


Fig. 1.

durch das Lösungsmittel zustande kommt, beweist Fig. 2, in welcher die Spektra von Yobyrin in Dioxan und Alkohol zusammengestellt sind.

Ferner macht sich der Einfluß der Substitution am Harmangerüst durch eine Rotverschiebung, besonders der im langwelligeren Bereich liegenden Banden, bemerkbar, wie dies ja oft gefunden wird. Dagegen vermißt man zunächst die Wirkung des Substituenten auf die Höhe der Banden. Zu erwarten wäre, daß angesichts der zwischen beiden Ringsystemen enthaltenen CH_2-Gruppe, die eine

Wechselwirkung der Kerne ausschaltet, das Spektrum des Yobyrins nur die Summe vom Norharman- und Xylol-Spektrum darstellen müsse, also gegenüber dem Norharman eine wesentliche Erhöhung der Extinktionswerte, vor allem im Gebiet

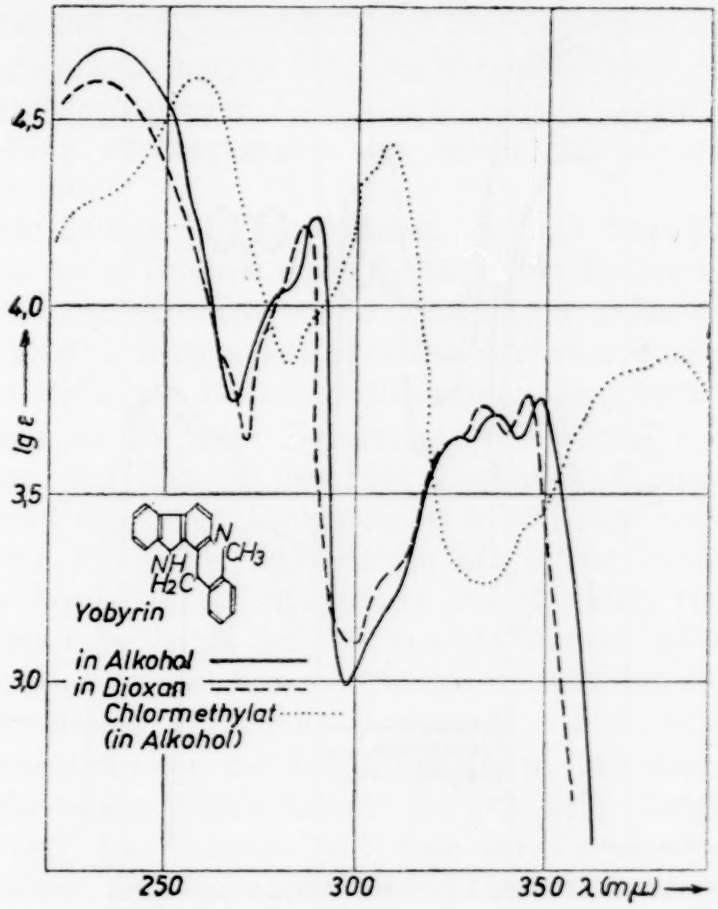


Fig. 2.

von etwa 240—300 mμ zeigen würde. Tatsächlich ist aber die in diesem Bereich liegende Bande II beim Yobyrin sogar etwas niedriger als beim Norharman. Wir müssen folglich annehmen, daß die *Substitution* des Norharmans an C-Atom 3 *an sich* die Intensität dieser Banden wesentlich herabsetzt, und zwar um einen Betrag, der etwas größer ist als die Erhöhung, die durch die Addition der Extinktion des Xylols wieder eintritt.

Eine Erklärung für diese Erscheinung kann der Vergleich der Spektra von Norharman und Yobyrin mit dem

des *Carbazols*[2]) (Fig. 3) geben. Die Ähnlichkeit ist überraschend groß, sie zeigt, daß der Austausch des Stickstoffatoms in 4-Stellung im Harman gegen ein C-Atom im Carbazol keinen sehr großen Einfluß hat. Die Banden

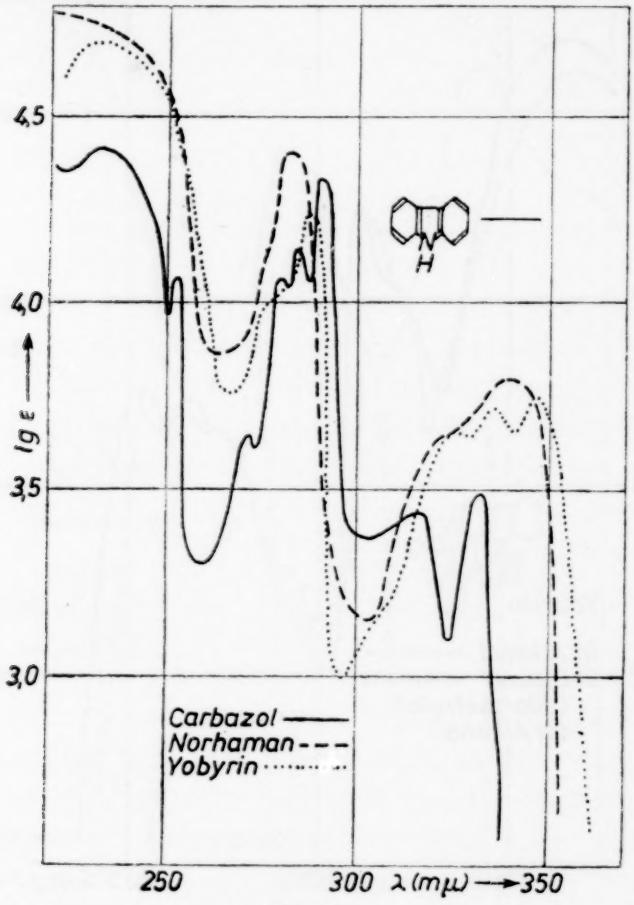


Fig. 3.

werden durch den Eintritt dieses Stickstoffatoms erhöht und nach größeren Wellenlängen zu verschoben. Immerhin verhält sich, wenn auch mit geringeren Unterschieden in Extinktion und Verschiebung der Banden, das Spektrum des Norharmans zu dem des Carbazols ähnlich wie das des Pyridins zu dem des Benzols[3]). Diese verhältnismäßig große Ähnlichkeit der Spektra von Substanzen mit N-enthaltendem sechsgliedrigem Ring und solchen mit aromatischem

[2]) Nach S. Menczel, Z. physik. Chem. **125**, 195 (1926).
[3]) Ebenda S. 174.

Ring ist um so bemerkenswerter, als z. B. beim Übergang von den Porphyrinen zu den Imidoporphyrinen der Ersatz einer Methingruppe durch Stickstoff eine außerordentlich große Veränderung des Spektrums bewirkt[4]). Wir haben diese Veränderung seinerzeit durch die Störung der Symmetrie im 16-gliedrigen inneren Ring des Porphinsystems gedeutet[5]). Die hier vorliegenden Verhältnisse weisen darauf hin, daß der 6-Ring offenbar gegen eine solche Störung wesentlich stabiler ist.

Wir können uns nun denken, daß die Substitution am C_3-Atom beim Yobyrin die Erhöhung der Extinktion durch den Stickstoff teilweise wieder rückgängig gemacht hat, im substituierten Ring spielt aber der Stickstoff eine noch geringere Rolle als im unsubstituierten. Das Spektrum des Yobyrins ist in jeder Beziehung, vor allem in der Aufspaltung der Banden dem des Carbazols ähnlicher. Die Verminderung in der Bandenhöhe beim Yobyrin kann noch weiterhin durch die Substitution als solche bewirkt sein, welche ihrerseits die Symmetrie des Moleküls vermindert. An anderer Stelle hat der eine von uns[5]) darauf hingewiesen, daß hohe schmale Absortptionsbanden einen hohen Grad von Symmetrie im Molekül, sei es in der Anordnung der Substituenten oder der Doppelbindungen, bedeuten.

Wir sehen diesen Effekt deutlich beim Vergleich des Spektrums des *Yobyrins* mit dem der *Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure* (Fig. 4). Hier bewirkt die Substitution eine wesentliche Abnahme der Extinktionswerte im Vergleich zum Norharman (und Yobyrin), die Rotverschiebung ist noch stärker ausgeprägt. Es wäre wünschenswert, noch weitere substituierte Norharmane zu untersuchen. Die von uns gleichfalls gemessene *Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure* hat nahezu gleiche Lage der Banden, wie die Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure, Extinktionswerte aber können hier in Folge einer Unsicherheit bei der Aufnahme nicht angegeben werden (vgl. Tab.).

---

[4]) A. Stern u. F. Pruckner, Z. physik. Chem. (A) **178**, 420 (1937).

[5]) F. Pruckner, Z. physik. Chem. (A) **187**, 257 (1940); **190**, 101 (1941).

Tabelle.

Lösungsmittel Alkohol.

Substanz	Maxima							Minima	
	I			II		III		I	II
Yobyrin	348	338	327	290		237		299	268
	3,75	3,71	3,65	4,23		4,69		2,98	3,74
Yobyrin (Dioxan)	345	334	(324)	287		234		300	272
	3,76	3,73	(3,63)	4,21		4,60		3,09	3,63
Harmin	300			300		242		—	272
	4,42			4,72		4,74		—	3,52
Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure	356			302		258		323	282
	(3,19)			3,77		3,45		2,70	3,27
Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure	363			306		264		298	280
	—			—		—		—	—
Papaverin	322			286	278	238		304	260
	3,77			3,94	3,98	4,53		3,46	3,67
5-Methoxyindol	(289)			269		210		—	246
	(364)			3,81		—		—	3,09
6-Methoxyindol	287			265		210		275	242
	3,63			3,66		—		3,54	3,20
Harmalin	316			(304)		245		—	272
	4,32			(4,06)		4,27		—	3,52
Harmin-jodmethylat	(360)			327		255		—	287
	(3,98)			4,28		4,38		—	3,04
Harmalin-jodmethylat	324			248		—		286	—
	4,32			4,40		—		3,06	—
Yobyrin-chlormethylat	384			309		258		332	283
	3,86			4,42		4,62		3,25	3,33
Hexahydro-yobyrin	300			264		200		284	266
	3,37			3,49		—		3,39	3,10
p-Toluidin				290		234		266	
				3,15		3,98		2,77	
p-Tolyl-trimethyl-ammoniumjodid						218			
						4,10			
α(β'-Isochinolyl)-β-äthylindol	326							275	
	4,40							3,59	
α(β'-Tetrahydro-isochinolyl)-β-äthyl-indol	350			272				288	261
	4,46			4,12				3,93	4,04

Um ähnliche Verhältnisse an einem anderen heterocyclischen System zu untersuchen, haben wir das Absorptionsspektrum des *Papaverins* gemessen und in Fig. 5 mit dem

des *Isochinolins*[6]) zusammengestellt. Es zeigen sich die erwarteten Effekte: Rotverschiebung aller Banden infolge der Substitution, Erhöhung der Extinktion durch die Addition des über eine CH_2-Gruppe angegliederten aromatischen

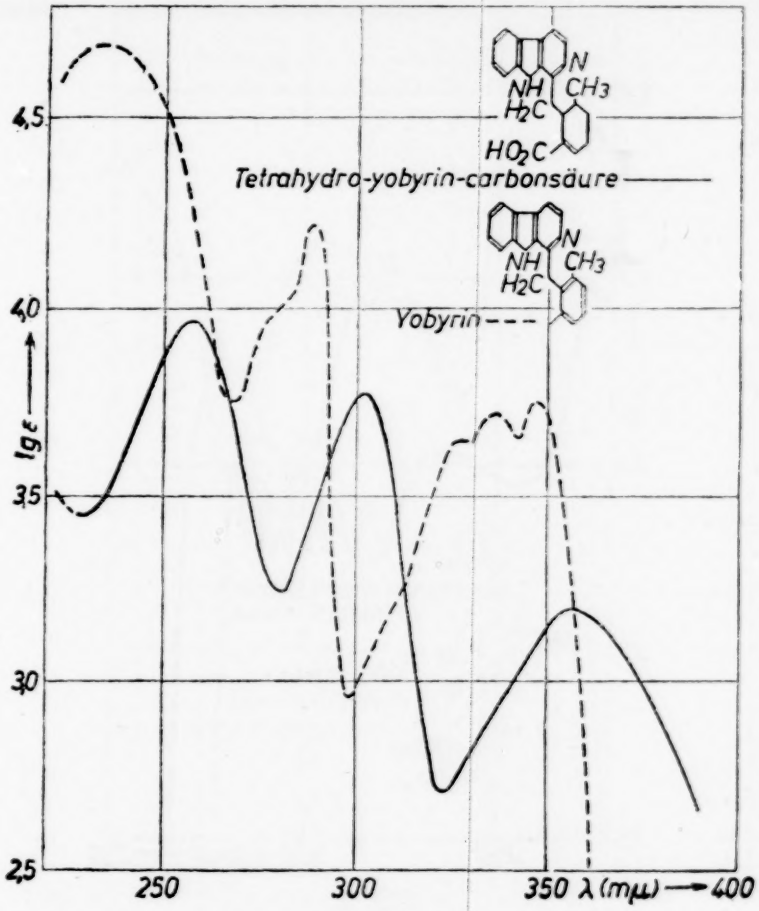


Fig. 4.

Ringes, die sich vor allem auf die Bande II auswirkt, wenngleich auch hier die Erhöhung nicht den vollen Wert der zusätzlichen Absorption dieses Systems ausmacht, und schließlich Verwaschen der Teilbanden, dies allerdings im Gegensatz zur Aufspaltung in der Fig. 1. Wieweit dieses Verwaschen der Banden bzw. die Aufspaltung geht, hängt zum Teil mit der Aufnahmetechnik zusammen. Die von verschiedenen Beobachtern angegebenen Spektra lassen sich hier

[6]) Nach P. Steiner, C. r. **176**, 244 (1923).

nicht ohne weiteres vergleichen. Wird ein Spektrograph großer Dispersion und eine kontinuierliche Lichtquelle verwendet, so erhält man mehr Teilbanden als unsere mit dem Chemikerspektrographen und Fe-Funken erhaltenen Kurven

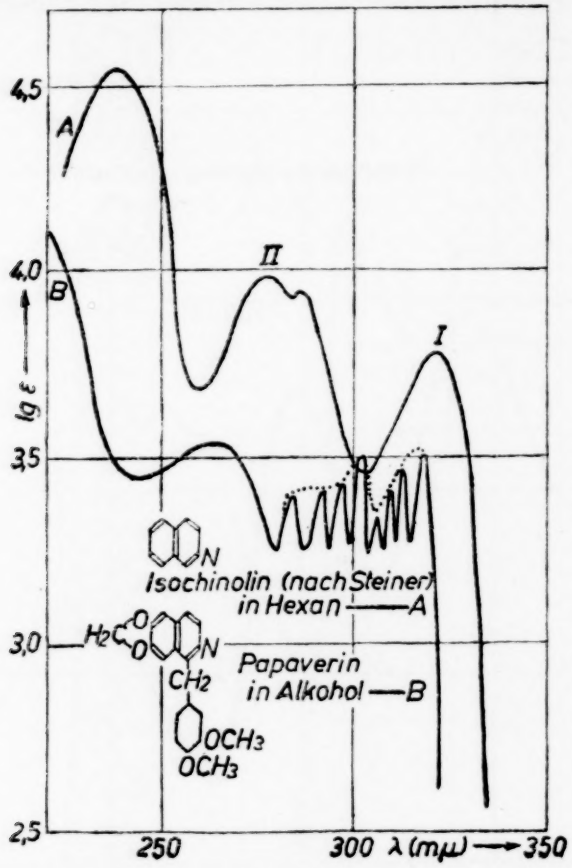


Fig. 5.

zeigen. Immerhin werden auch bei unserer Technik z. B. die Teilbanden des Benzolspektrums deutlich erfaßt, während Banden von weniger als 50 Å Breite bei λ-Werten über 3000 Å nicht mehr aufgelöst werden, also z. B. beim Isochinolin so aussehen würden, wie es der punktierte Kurventeil der Fig. 5 zeigt. Ob bei der Tetrahydro-yobyrin-carbonsäure die Bande I wirklich vollkommen verwischt ist oder noch schmale Teilbanden zeigt, kann nur eine genauere Aufnahme zeigen. Dagegen besteht kein Zweifel, daß beim Yobyrin eine Aufspaltung gegenüber dem Norharman eingetreten ist, da beide Substanzen im gleichen Meßbereich mit gleicher Aufnahmetechnik unter-

sucht wurden und die Kurven ohne Einschränkung verglichen werden können. Immerhin müßte auch dann, wenn man die Verschiedenheit der Aufnahmen in Rechnung setzt, beim Papaverin zumindest eine Andeutung der beim Isochinolin

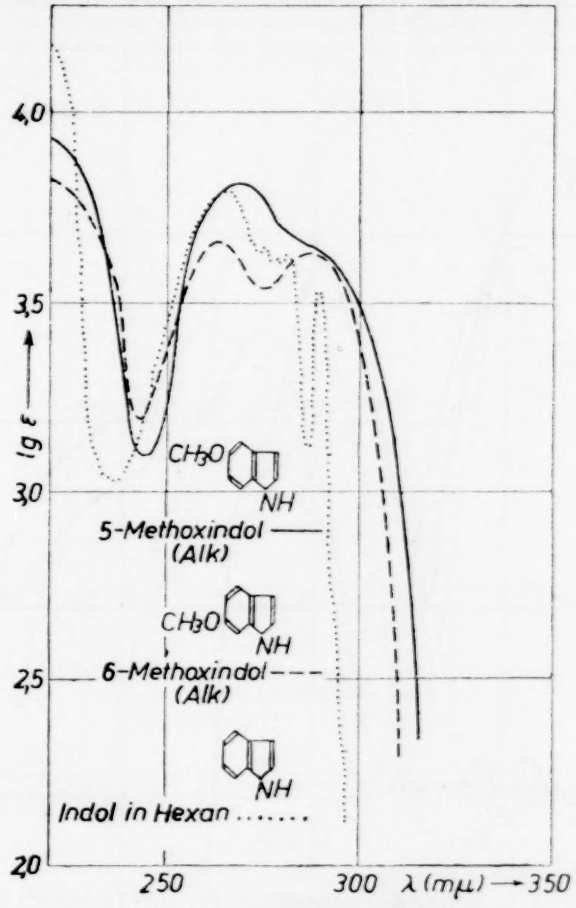


Fig. 6.

gefundenen Einzelbanden vorliegen. Daß diese aber völlig fehlen, müssen wir auf den Einfluß der Methoxylgruppen im Papaverin zurückführen. Denn auch beim *5-Methoxindol* und *6-Methoxindol* verschwinden die Teilbanden des Indols, wie aus Fig. 6 ersichtlich ist. Einen ähnlichen Fall zeigen die von J. Manta[7]) untersuchten Spektra des *Lepidins* (γ-Methylchinolin) und des *p-Methoxylepidins*, wobei vom Chinolin über das Lepidin zum p-Methoxylepidin eine Rot-

[7]) Z. physik. Chem. (B) **22**, 466 (1933).

verschiebung der Banden mit dem Verschwinden der Teilbanden parallel geht. Bemerkenswert ist hier, daß bereits Substitution mit einer CH_3-Gruppe in γ-Stellung genügt, um diesen Effekt hervorzurufen, der dann beim Eintritt der Methoxylgruppe noch wesentlich stärker erscheint.

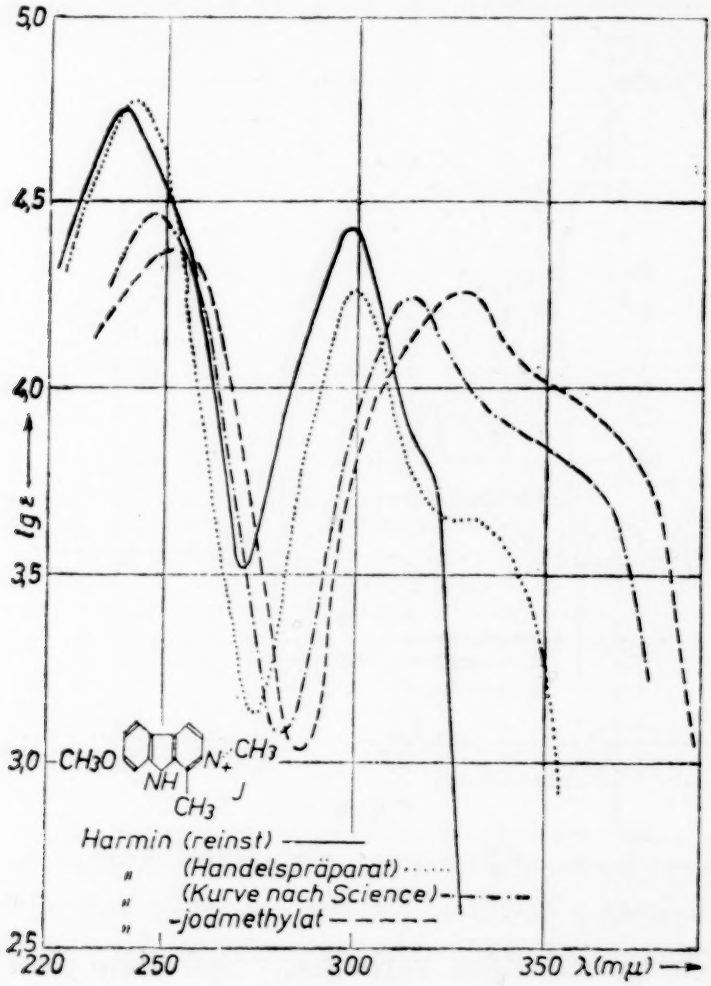


Fig. 7.

Das Harmin unterscheidet sich vom Norharman durch eine CH_3-Gruppe in 3- und Methoxylgruppe in 11-Stellung[8]). Wie wir aus den oben erwähnten Beispielen sehen, dürfte dies allein keinen so weitgehenden Unterschied der Absorptionsspektra bewirken.

[8]) Bezifferung nach Perkin u. Robinson, Soc. **115**, 970 (1919).

Wir haben, da uns diese Frage wesentlich erschien, auf die Messung und Reinigung des Harmins besondere Sorgfalt verwendet[9]). Wie sehr sich die Absorptionskurven verschiedener Harminpräparate bei der weiteren Reinigung noch veränderten, zeigt Fig. 7. Kurve *a* gibt das durch

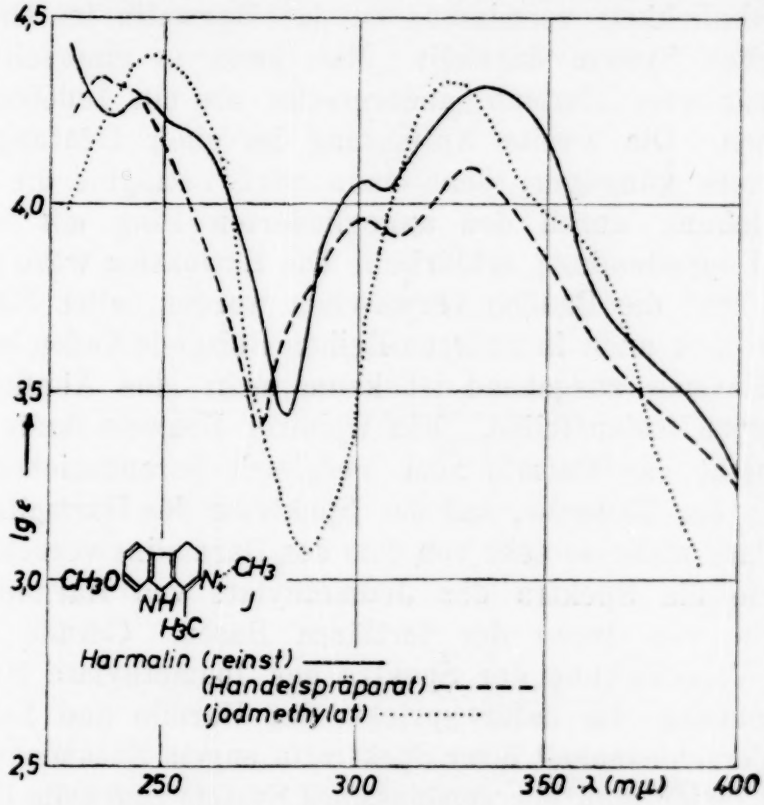


Fig. 8.

viermaliges Umkrystallisieren gereinigte Präparat, *b* das Handelspräparat; Kurve *c* ist aus der Literatur entnommen[10]), und *d* zeigt schließlich die Absorption des Harmin-jodmethylats. Entsprechend haben wir in Fig. 8 die Spektra zweier Harmalinpräparate, nämlich ein besonders gereinigtes (*a*) und das Handelspräparat (*b*) sowie die Absorptionskurve (*c*) des Harmalin-jodmethylats zusammengestellt. Der Vergleich der Fig. 7 und 8 läßt vermuten,

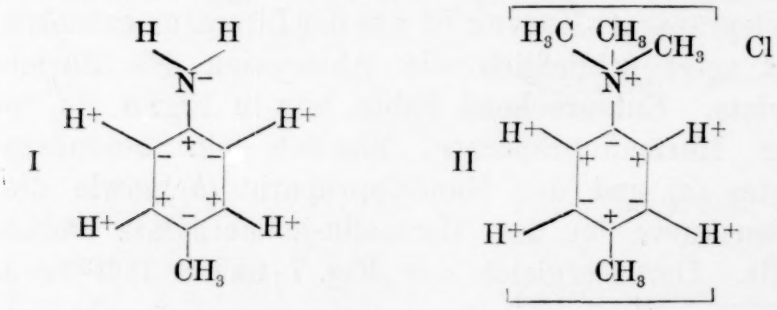
[9]) Harmin und Harmalin wurden uns in entgegenkommender Weise von der Firma E. Merck, Darmstadt, überlassen.

[10]) M. S. Kharash, D. W. Stanger u. M. A. Bloodgood, Science (New Series) **83**, 36 (1936).

daß die Harminpräparate mit Ausnahme von *a* Harmalin beigemengt enthielten. Von Interesse ist im Falle des Harmins und Yobyrins die starke Rotverschiebung im Spektrum der Jodmethylate.

Der Vergleich der Spektra von Harmin–Harmalin läßt eine Ähnlichkeit vermissen, da das Harmalin im Grunde ein neues System darstellt. Man kann es einerseits als ein hydriertes Harman, andererseits als ein Indolderivat auffassen. Die zweite Auffassung ist einer Deutung des Spektrums günstiger, denn dann wird zwanglos die Rotverschiebung durch den angegliederten Ring mit seiner einen Doppelbindung erklärlich. Die Extinktion wäre dabei erhöht und die Banden verwaschen worden, alles Effekte, für die sich auch in anderen Reihen Beispiele finden lassen. Vom Harman ausgehend ist kaum mehr eine Ähnlichkeit der Typen festzustellen. Ein weiterer Hinweis dafür, daß hier nicht das Harmin zum Vergleich heranzuziehen ist, liegt in der Tatsache, daß das Spektrum des Harmalin-jodmethylats nicht so sehr von dem des Harmalins verschieden ist, wie die Spektra der Jodmethylate von Harmin und Yobyrin von denen der tertiären Basen. Gerade diese große Verschiebung der Spektra der Jodmethylate ist eine Beobachtung, die dafür spricht, daß Harmin und Yobyrin trotz Verschiedenheit ihrer Spektra in engem Zusammenhang stehen. Hier muß ein gemeinsames System zugrunde liegen.

Beim Übergang des *p-Toluidins* (I) in *p-Tolyl-trimethyl-ammonium-chlorid* (II) zeigt eine genauere Schreibweise



der Formeln, z. B. nach Vorländer[11]), deutlich, wie der positiv gewordene quartäre Stickstoff zum Schwerpunkt

[11]) B. **52**, 263 (1919).

der Molekel geworden ist: das aromatische System, das dem Spektrum des p-Toluidins die hohe Extinktion verleiht, ist gestört. Diese Beeinträchtigung des aromatischen Zustandes zeigt sich beim Spektrum der quartären Base in einem beachtlichen Absinken der Extinktion und dem Verschwinden der langwelligen Banden.

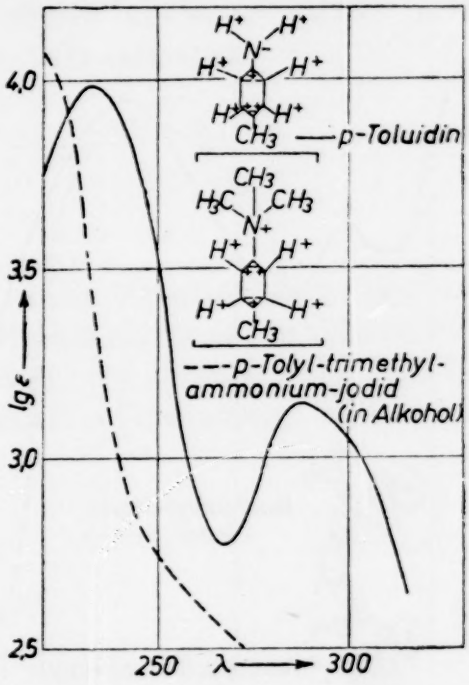
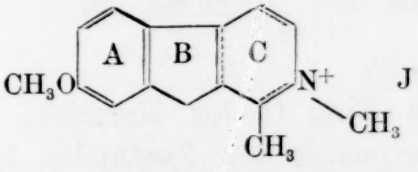
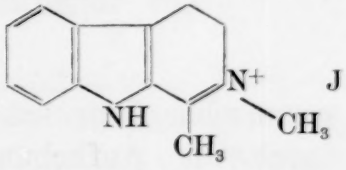


Fig. 9.

Der Übergang von Harmin in das quartäre Salz (III) bedeutet die Schwächung des aromatischen Systems im

III 

IV 

Ring C, was durch Stricheln der Doppelbindungen angedeutet sein soll. Harmin-jodmethylat besitzt ein neues Spektrum. Da nicht, wie beim Toluidin ein einziges aromatisches System vorliegt, ist der Unterschied zur tertiären Base unbeträchtlicher. Der neue Zustand im Ring C verursacht im Zusammenwirken mit Ring A und B sogar eine Verschiebung nach Rot.

Wird im *Harmalin* der Stickstoff quartär (IV), so bedeutet dies für den Dihydro-pyridin-Ring C keine große Änderung, was sich auch im Spektrum ausdrückt, das dem der tertiären Base sehr ähnlich ist.

Daß die Spektra von Harmin- und Harmalin-jodmethylat nahezu identisch sind, beruht auf der Beseitigung des

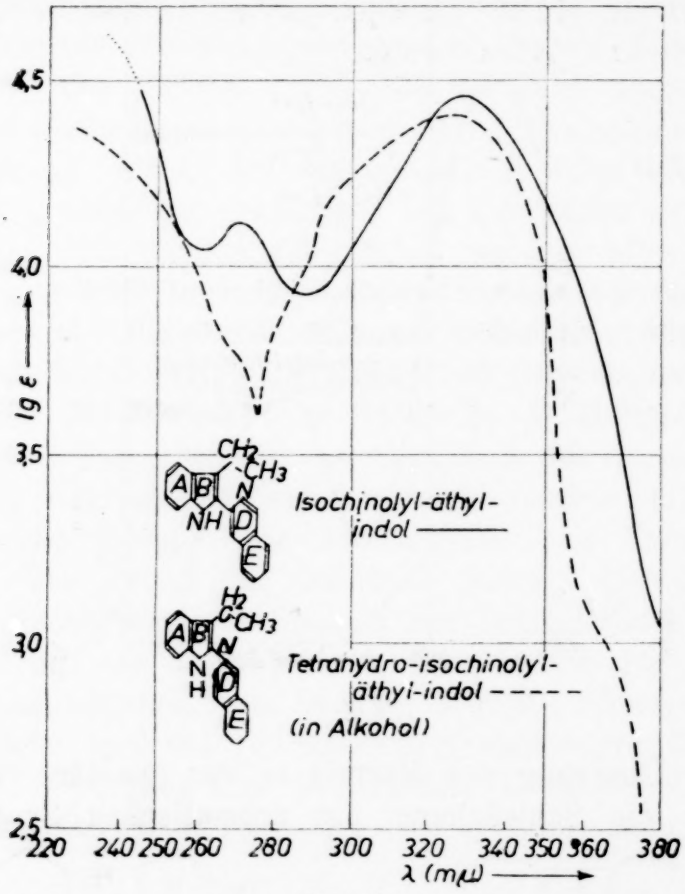
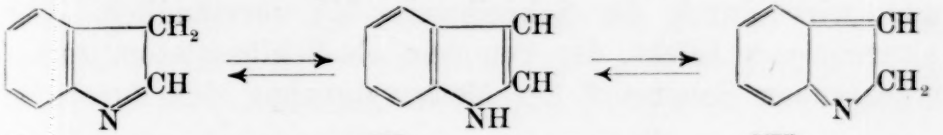


Fig. 10.

trennenden Unterschiedes im Ring C des Harmins, der durch die Aufhebung des aromatischen Zustandes beim Jodmethylat bewirkt wird. Beim Jodmethylat des Tetrahydronorharmans dürfte der Unterschied des Spektrums gegenüber der tertiären Base noch geringer sein.

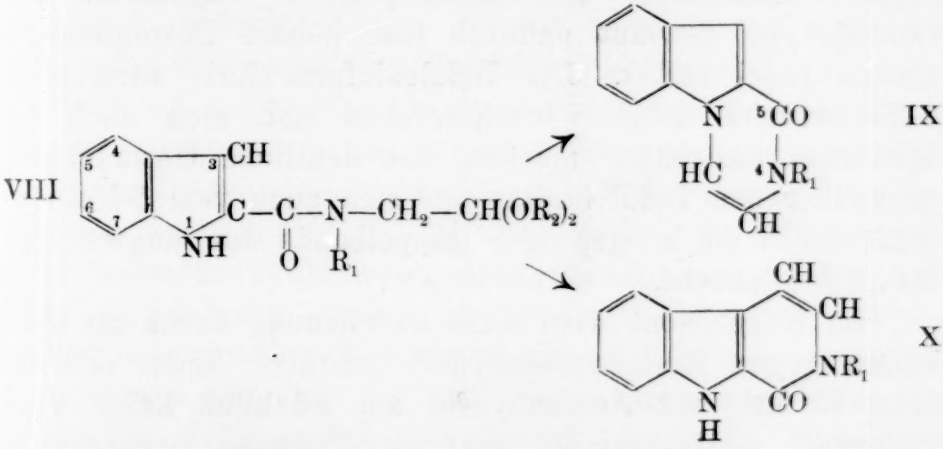
Wie vorsichtig man jedoch mit der Verallgemeinerung dieser Deutungsweise sein muß, zeigt der Befund beim *Yohimbin*. Das Spektrum seines Jodmethylats zeigt eine deutliche Rotverschiebung.

Zu einem ähnlichen Ergebnis führt aber noch eine andere Überlegung, die an die Fig. 6 anknüpft. Dort haben wir den Einfluß der Methoxylgruppe auf das Indolsystem gesehen, der beim 5-Methoxindol relativ gering, beim 6-Methoxindol größer ist. Dieser Unterschied ist zu verstehen, wenn wir annehmen, daß Indol selbst wie auch 5-Methoxindol nur zu einem geringen Anteil in den tautomeren Formen V und VII auftreten.



V VI VII

Durch Perkins Arbeiten über Methoxindol[12]) ist der Einfluß einer Methoxylgruppe im Benzolteil des Indols auf die Beweglichkeit des Wasserstoffatoms der Iminogruppe deutlich geworden. Verbindung VIII schließt unter der

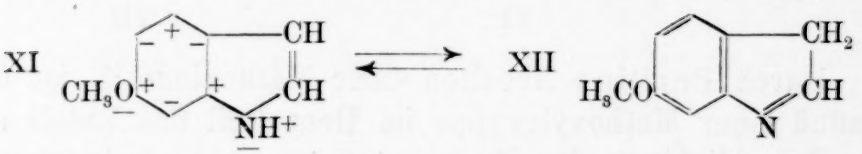


Wirkung alkoholischer Salzsäure einen neuen Ring in zweierlei Weise. Ob dabei das Diazin IX oder das Carbolin X entsteht, hängt von der Beweglichkeit der Wasserstoffatome in 1 und 3 des Indolgrundkörpers ab. Geht man vom 4-Methoxindolderivat aus, so entsteht fast nur die Carbolinverbindung (X), d. h. das Wasserstoffatom an C_3 ist beweglicher geworden. 5- und 6-Methoxindolverbindung geben gleiche Teile Diazin (IX) und Carbolin, d. h. das

[12]) Chem. Soc. **121**, 1872 (1922); **125**, 296 (1925).

Wasserstoffatom der Iminogruppe ist beweglicher geworden. Die 7-Methoxindolverbindung liefert vier Teile Carbolin und einen Teil Indoldiazin.

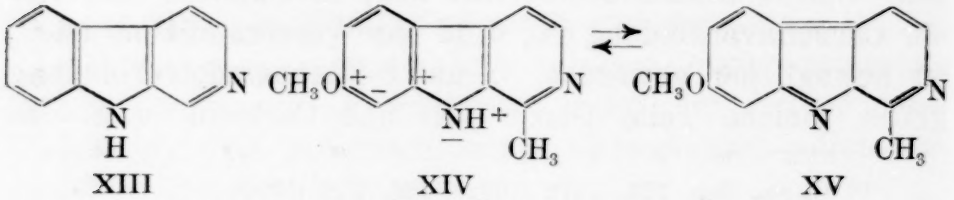
Obgleich die Richtung dieses Ringschlusses noch davon abhängt, ob $R_2 = CH_3$ oder C_2H_5 ist, ob man also vom Methyl- oder Äthyl-acetal ausgeht, ist der aktivierende Einfluß, den die Methoxylgruppe im 6-Methoxindol auf die Beweglichkeit des Iminowasserstoffs ausübt, unverkennbar und wird durch die Schreibweise XI verständlich. Der alternierende Effekt, der von dem als Schlüsselatom zu betrachtenden Sauerstoff der Methoxylgruppe sich durch die



ganze Molekel fortpflanzt, verleiht dem Stickstoff eine höhere negative Induktion. Der elektropositive Wasserstoff der Iminogruppe gewinnt dadurch eine höhere Beweglichkeit als im Indol selbst. Die Indoleninform (XII) wird beim 6-Methoxindol stärker vorherrschen und sich auch im Spektrum bemerkbar machen, das deutliche Unterschiede gegenüber dem Indol besitzt und sich auch vom 5-Methoxindol durch die ausgeprägte Doppelbande des langwelligen Maximums abhebt.

Im Experiment wird diese Anschauung durch das Verhalten gegen Essigsäureanhydrid gestützt: Indol erleidet beim Kochen mit Acetanhydrid am Rückfluß keine Veränderung, 6-Methoxindol geht unter diesen Bedingungen glatt in die N-Acetylverbindung über.

Die Übertragung dieser Vorstellung auf Harmin und Norharman bietet eine Möglichkeit, die großen Unterschiede ihrer beiden Spektra einer Deutung zugänglich zu machen.



Im Norharman sowie in der Yobyrinreihe besitzt das Wasserstoffatom der Iminogruppe keine größere Beweglichkeit als im Indol selbst. Anders im Harmin (XIV): Die erhöhte Beweglichkeit des Iminowasserstoffs erhöht den Anteil einer möglichen tautomeren Form (XV), es entsteht ein völlig neues Spektrum. Die Brauchbarkeit dieser Erklärungsmöglichkeit würden erst die Spektra weiterer Methoxyderivate des Harmans darlegen.

Die experimentelle Prüfung der vorgeschlagenen Erklärung würde in der Untersuchung der Austauschreaktion mit schwerem Wasser bestehen. Die Austauschfähigkeit der H-Atome zwischen Indol und verdünntem schweren Wasser wurde von Koizumi[13]) untersucht: Indol tauscht, wie zu erwarten, in saurer Lösung in stufenweiser Reaktion nicht nur seinen Imid-wasserstoff, sondern auch die an Kohlenstoff gebundenen Kernwasserstoffatome des Pyrrolrings aus. Von Interesse wäre die Prüfung von Norhaman und Harmin auf beweglichen Wasserstoff nach dieser Methode.

Zwei weitere Körper dieser Klasse, das α-(β'-Isochinolyl)-β-äthylindol und das α-(β'-Tetrahydro-isochinolyl)-β-äthylindol, zeigen (Fig. 10) große Ähnlichkeit ihrer Spektra, die zu erwarten war, da in dem einen Fall bereits an das Indol der Tetrahydroisochinolinkern mit durchgehender Konjugation angegliedert ist, im anderen Fall das Hinzufügen zwei weiterer konjugierter Doppelbindungen zu den bereits vorhandenen sieben wenig ausmacht. Dem Indolspektrum gegenüber finden wir hier alles, was zu erwarten war: eine starke Rotverschiebung des Gesamtspektrums infolge der Konjugation der beiden Systeme, eine entsprechende Erhöhung der Extinktion und die Ausbildung eines neuen Kurventyps, wie er dem nun vorliegenden konjugierten System entspricht.

Die vorstehende Tabelle S. 132 gibt die Lage und Extinktionswerte der Bandenmaxima und -Minima der von uns gemessenen Verbindungen an. Die oberen Zahlen geben jeweils die Wellenlängen in mμ an, die darunterstehenden

---

[13]) Bull. Chem. Soc. of Japan, **13**, 307 (1938); **14**, 491 (1939).

die entsprechenden Werte von lg ε. Die Genauigkeit der Aufnahmetechnik ergibt eine Fehlergrenze von 1—2 mμ für λ und für log ε ± 0,02. Auf eine prinzipielle Schwierigkeit bei der Bestimmung der log ε-Werte bei diesen Substanzen, die eine Folge ihrer sehr intensiven Fluorescenz sein kann, werden wir an anderer Stelle näher eingehen.

[Mitteilungen aus dem Organ.-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

Neuartige Darstellung von α-Oxypyrrolen, Beispiel einer intramolekular gekoppelten Reaktion;

von *Walter Siedel.*

(Eingelaufen am 27. Februar 1943.)

In einer früheren Arbeit[1]) über die Synthese der Isoneoxanthobilirubinsäure war versucht worden, aus dem 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrol (I) durch Decarboxylierung das 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol darzustellen. Die Gewinnung dieses brom-substituierten Opsopyrrols schien vor allem deshalb möglich, weil die Pyrrolcarbonsäure I mit Halogenwasserstoffsäuren sich leicht decarboxylierte.

Die nähere Untersuchung dieser durch Halogenwasserstoffsäuren bedingten CO_2-Abspaltung brachte jedoch ein überraschendes Ergebnis: Es wurde festgestellt, daß bei dem Versuch der Decarboxylierung des 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrols (I) mit Bromwasserstoffsäure in Methanol wohl eine CO_2-Abspaltung eintritt, jedoch dabei eine Verbindung entsteht, die *kein Brom* mehr enthält. Die so erhaltene Substanz stellt ein fast *farbloses Öl* dar, das mit ätherischer Pikrinsäure ein gut krystallisiertes *Pikrat* und mit Diazobenzolsulfonsäure einen gelben *Azofarbstoff* liefert. Aus der Analyse des öligen Produktes sowie der seines Pikrates errechnete sich die Bruttoformel $C_8H_{13}ON$. Die Anwesenheit

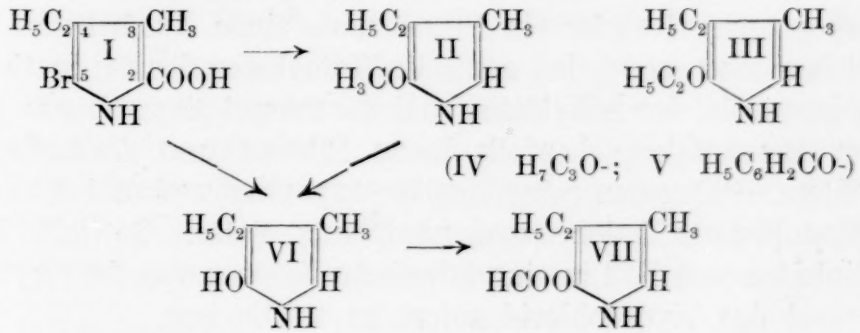
[1]) W. Siedel, H. **231**, 180 (1935).

von Sauerstoff deutete darauf hin, daß entweder das bei der Decarboxylierung anwesende Methanol oder das Wasser der HBr-Lösung mit in die Reaktion einbezogen worden ist. Die Methoxylbestimmung nach Zeisel zeigte, daß auch tatsächlich eine Methoxylgruppe in das Molekül eingetreten ist.

Es mußte folglich angenommen werden, daß bei der durch die Bromwasserstoffsäure bewirkten Decarboxylierung des 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrols gleichzeitig auch eine Eliminierung des Brom-Atoms erfolgt und ein Austausch desselben gegen Methoxyl im Sinne der Formel II.

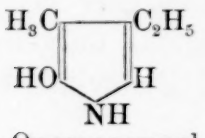
Daß diese Umsetzung der Brom-pyrrol-carbonsäure mit Alkohol eine allgemeine ist, konnte an weiteren Beispielen gezeigt werden. So wurden mit Äthylalkohol, Propylalkohol und Benzylalkohol die entsprechenden *Pyrroläther* erhalten (III, IV, V), die auf Grund der nachfolgend dargelegten Ergebnisse als Äthyläther, Propyläther und Benzyläther des Iso-oxyopsopyrrols zu bezeichnen sind.

Wie die Bestimmung nach Zeisel zeigte, ist beim Methoxyopsopyrrol die Methoxygruppe mit Jodwasserstoffsäure verseifbar. Es muß bei dieser Reaktion daher das zugrunde liegende α-Oxyopsopyrrol entstehen. Diese Verseifung mit Jodwasserstoffsäure, in größerem Maßstab durchgeführt, hatte auch tatsächlich den erwarteten Erfolg. Es konnte das *5-Oxy-3-methyl-4-äthylpyrrol* in einer Ausbeute von etwa 60% d. Th. gewonnen werden, und zwar in Form eines bei 127°/2,5 mm siedenden farblosen Öles, das nach kurzem Stehen erstarrt. — Anschließend konnte gezeigt werden, daß die Verseifung des Methoxyopsopyrrols auch mit methylalkoholischer Salzsäure möglich ist.

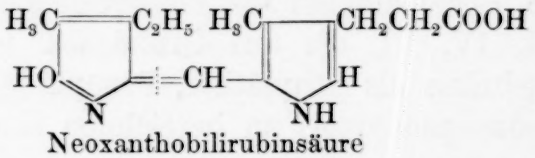


Der Befund, daß das Brom-Atom im 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrol (I) bei Anwesenheit von Alkoholen bei der Decarboxylierung des Pyrrols durch Halogenwasserstoffsäuren gegen den Alkoxyrest ausgetauscht wird, legte die Erwartung nahe, daß bei alleiniger Anwesenheit von Wasser die entsprechende Umsetzung eintritt und dann die OH-Gruppe an die Stelle des Brom-Atoms zu stehen kommt. Die Umsetzung des Pyrrols mit wäßriger Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure hatte auch den erwarteten Erfolg. Es konnte in 40%iger Ausbeute so das *5-Oxy-3-methyl-4-äthylpyrrol* (VI) oder *Iso-oxy-opsopyrrol* gewonnen werden.

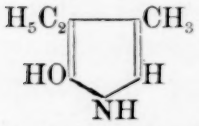
Die Unterscheidung der beiden möglichen isomeren Oxyopsopyrrole als „Oxyopsopyrrol" und „Iso-oxyopsopyrrol" wird auf die Formulierung der Neo- und Iso-neoxanthobilirubinsäuren zurückgeführt.



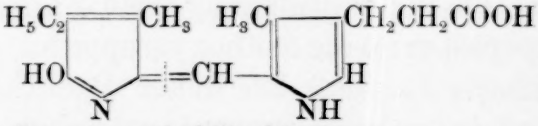
Oxyopsopyrrol



Neoxanthobilirubinsäure



Iso-oxyopsopyrrol



Iso-neoxanthobilirubinsäure

Wie die Formeln dieser Säuren zeigen, kann man sie sich aus den isomeren Oxyopsopyrrolen und Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd aufgebaut denken. Der basischen Komponente der Neoxanthobilirubinsäure käme dann folgerichtig die Bezeichnung „Oxyopsopyrrol" zu, der der Iso-neoxanthobilirubinsäure die Bezeichnung „Iso-oxyopsopyrrol". Diese Benennung kennzeichnet somit nicht nur konstitutive Zusammenhänge, sondern ist auch mnemotechnisch einfach. Das Pyrrol II muß dann als Iso-methoxy-opsopyrrol bezeichnet werden.

Im Gegensatz zum Iso-methoxy-opsopyrrol gibt das Iso-oxyopsopyrrol weder ein Pikrat noch einen Azofarbstoff. Es ist bemerkenswert, daß auch die Homologen des Iso-methoxy-opsopyrrols, der Äthyläther und der Propyläther, ebenso auch der Benzyläther ebenfalls keine Pikrate und Azofarbstoffe bilden. — Dagegen geben das Iso-oxyopsopyrrol und die Äther krystallisierte halogenwasserstoffsaure Salze. So fällt beim Einleiten von HCl in eine ätherische Lösung von Iso-oxyopsopyrrol das Hydrochlorid sofort krystallin aus.

Während das Iso-methoxy-opsopyrrol, sein Pikrat und sein Azofarbstoff, sowie die anderen Pyrroläther (III—V) analysiert werden konnten, konnten vom Iso-oxyopsopyrrol exakte Analysendaten nicht erhalten werden, obwohl es krystallisiert ist. Verantwortlich dafür ist seine außerordentliche Hygroskopizität und sein niederer Dampfdruck, der eine Abwägung und Trocknung im Hochvakuumexsikkator nicht gestattet. So konnte nur durch Titration des Hydrochlorids das Molekulargewicht roh festgestellt werden. Die Konstitution selbst wurde, wie im folgenden beschrieben, durch Umsetzungen eindeutig festgelegt.

Was den Bildungsmechanismus des Iso-oxyopsopyrrols sowie der entsprechenden Opsopyrrol-Äther aus dem 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrol (I) betrifft, so sei nochmals betont, daß der Austausch des Brom-Atoms gegen die OH- bzw. OR-Gruppen auf das engste mit der Decarboxylierung des Ausgangsproduktes verknüpft ist. Alle Versuche, das Brom etwa mit Alkali zu eliminieren, schlugen fehl. Wurde die Decarboxylierung durch Veresterung[1]) des Säurerestes verhindert, so war das Brom-Atom auch nicht mehr austauschfähig. Wir haben also in dem geschilderten Prozeß ein Beispiel einer „*intramolekular gekoppelten*" *Reaktion* vor uns.

Für die Konstitution des auf dem neuen Wege erhaltenen Oxypyrrols wurde von Anfang an die Formel VI in Betracht gezogen. Der Beweis, daß die Hydroxyl-Gruppe in Nachbarstellung zur β-Äthylgruppe steht, mußte noch erbracht werden. Dieses konnte nur durch die Umsetzung zu einer schon bekannten Verbindung geschehen. Angestrebt wurde die Xantho- bzw. Iso-xanthobilirubinsäure, deren Identifizierung verhältnismäßig einfach ist.

Zu diesem Zweck wurde zuerst versucht, mittels HCN–HCl die Formylgruppe in die freie α-Stellung des Iso-oxyopsopyrrols einzuführen. Infolge der raschen Bildung des wenig reaktionsfähigen Hydrochlorids war die Umsetzung des Iso-oxyopsopyrrols nur unvollständig. Es wurde jedoch ein neues Produkt erhalten, dessen Bruttoformel der des Iso-oxyopsopyrrol-aldehyds entspricht. Leider war diese Substanz zu keiner Umsetzung befähigt, die ihre Konstitution geklärt hätte.

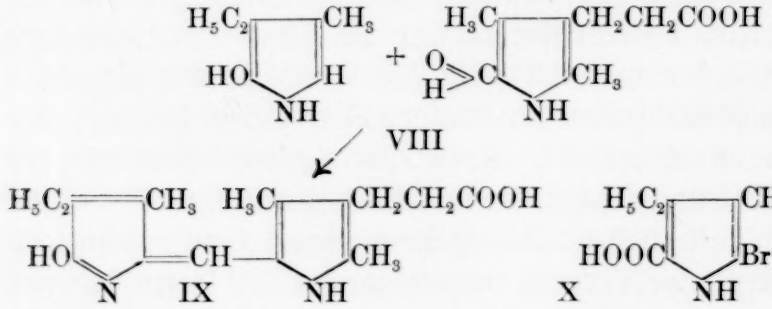
Parallel mit dieser Darstellung eines Oxy-opsopyrrol-aldehyds wurde der Versuch unternommen, die Formylgruppe

[1]) Vgl. Anm. 1 S. 144.

nach W. Tschelinzeff und A. Terentjeff[1]) über die Grignardverbindung des Iso-oxyopsopyrrols mit Ameisensäureester einzuführen. Bei dieser Reaktion trat zwar der Formylrest in das Molekül ein, aber es wurde kein Pyrrolaldehyd erhalten, sondern ein *Iso-opsopyrrol-formiat* von der Formel VII. Beim Verseifen mit Alkali lieferte dieser Ester das Ausgangsmaterial wieder zurück. Bei einem α-Formylpyrrol wäre dies nicht mehr möglich gewesen. Mit dieser Feststellung ist nicht nur das Vorhandensein der OH-Gruppe bewiesen, sondern es ist zum erstenmal auch die Reaktionsfähigkeit dieser Pyrrol-α-oxygruppen aufgezeigt worden. Es ist damit auch ein Weg gefunden worden, um allgemein Ester herzustellen, mit Pyrrol als Alkoholkomponente. So wurde durch Umsetzung der Grignardverbindung des Iso-oxyopsopyrrols mit Acetylchlorid auch das *Iso-opsopyrrol-acetat* dargestellt. Die Gewinnung weiterer Ester ist im Gange.

Der Versuch, über diese Grignardverbindungen mittels JCH_3 wieder zur Methoxy-Verbindung zurückzukommen, mißlang.

Nachdem so die Darstellung eines reaktionsfähigen Iso-oxyopsopyrrol-aldehyds nicht gelungen war, wurde umgekehrt versucht, das Iso-oxyopsopyrrol bzw. -formiat mit Pyrrolaldehyden, im besonderen mit dem Kryptopyrrolcarbonsäurealdehyd (VIII), zu kondensieren. Die übliche Umsetzung mit wäßriger Halogenwasserstoffsäure führte nicht zum Ziel. Dagegen gelang die Kondensation durch Erwärmen mit Acetanhydrid. Es entstand dabei ein typisches *Oxy-pyrromethen*, das in Form seines Methylesters sowohl durch den Schmelzpunkt wie mit dem Röntgendiagramm eindeutig als *Iso-xanthobilirubinsäuremethylester* identifiziert werden konnte (IX).



[1]) B. **47**, 2652 (1914).

Da α-Oxypyrrole, wie H. Plieninger und H. Lichtenwald[1]) gefunden haben, mit Pyrrolaldehyden in alkalischer Lösung leicht kondensiert werden können, wurde die entsprechende Umsetzung auch mit dem Iso-oxyopsopyrrol und dem Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd als Aldehydkomponente versucht. Auch hier wurde eindeutig die *Iso-neoxanthobilirubinsäure*[2]) erhalten.

Damit war endgültig die Vermutung bestätigt, daß in den erhaltenen Opsopyrrol-äthern und in dem Oxyopsopyrrol die Alkoxy- bzw. Oxygruppen an die Stelle des Brom-Atoms im Ausgangsmaterial getreten sind und nicht etwa an die Stelle der -COOH-Gruppe. So liegt in dem Iso-oxyopsopyrrol (VI) erstmals ein Oxyopsopyrrol mit *definierter* Stellung der OH-Gruppe vor.

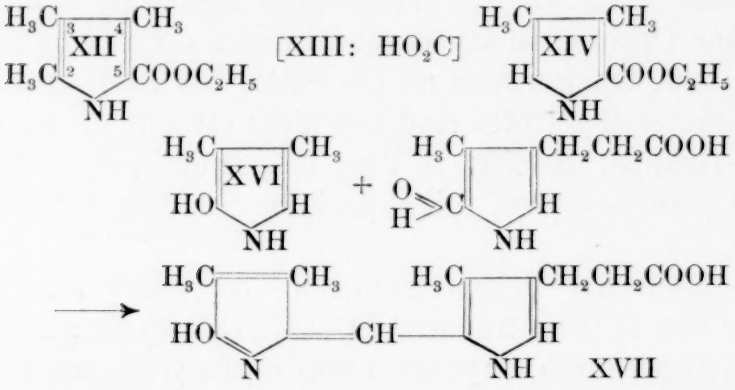
Das Gemisch der beiden isomeren Oxyopsopyrrole ist schon früher von H. Fischer und H. Reinecke[3]) dargestellt worden, und zwar durch Oxydation von Opsopyrrol mit Perhydrol. Eine Trennung der Isomeren war aber bisher nicht möglich.

Anschließend wurde auch versucht, das *Methoxy-* und das *Oxyopsopyrrol* (XI), also das Isomere zu dem bisher behandelten Produkt zu gewinnen. So wurde 2-Brom-3-methyl-4-äthyl-5-carboxypyrrol[2]) (X) in Methanol mit konzentrierter Salzsäure decarboxyliert. Dabei wurde bemerkenswerterweise kein Methoxy-opsopyrrol erhalten, sondern sofort das krystallisierte Oxyopsopyrrol[4]) (XI). Das heißt, daß also die Methoxygruppe in Nachbarstellung zur Methylgruppe leichter verseift wird als in Nachbarstellung zur Äthylgruppe.

Es war nun interessant festzustellen, ob auch bei Pyrrolen mit anderen β-Substituenten die intramolekulare Koppelung zwischen Decarboxylierung einer α-Carboxygruppe und der Eliminierung eines α-Brom-Atoms vorhanden ist. So wurde ausgehend von 2,3,4-Trimethyl-5-carbäthoxypyrrol (XII) durch Chlorierung und Verkochen des Chlorkörpers 3,4-Dimethyl-2-carboxy-5-carbäthoxypyrrol (XIII) dargestellt. Nach

[1]) H. **273**, 206 (1942).
[2]) W. Siedel, H. **231**, 197 (1935).
[3]) H. **259**, 86 (1939). [4]) Siedepunkt 10 mm: 148—152°.

Decarboxylierung dieses Produktes und Verseifung des resultierenden 3,4-Dimethyl-5-carboxypyrrols (XIV) wurde die 2-Stellung durch Brom substituiert. Auch dieses bromierte Pyrrol (2-Brom-3,4-dimethyl-5-carboxypyrrol) (XV) lieferte nun bei der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure tatsächlich das *2-Oxy-3,4-dimethylpyrrol* (XVI) in völliger Analogie zur Gewinnung des Iso-oxyopsopyrrols. Durch alkalische Kon-



densation mit Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd (XX) wurde es zu einem Homologen der Neoxanthobilirubinsäure umgesetzt (5-Oxy-3,3′,4-trimethyl-pyrromethen-4′-propionsäure) (XVII).

Als Beispiel eines Pyrrols mit einem β-Propionsäurerest wurde schließlich noch die 2-Brom-4-methyl-5-carboxypyrrol-3-propionsäure der Decarboxylierung mit konzentrierter Salzsäure unterworfen. Auch hier wird das Brom-Atom gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht. Die Versuche zur Isolierung der hierbei entstehenden *Iso-oxyopsopyrrolcarbonsäure*[1]) sind jedoch noch im Gange.

Mit diesen Versuchen ist gezeigt, daß uns mit der Ausnutzung der intramolekularen Koppelung zwischen Decarboxylierung und Bromaustausch eine allgemeine Methode zur Darstellung von α-Oxypyrrolen in die Hand gegeben ist[2]).

---

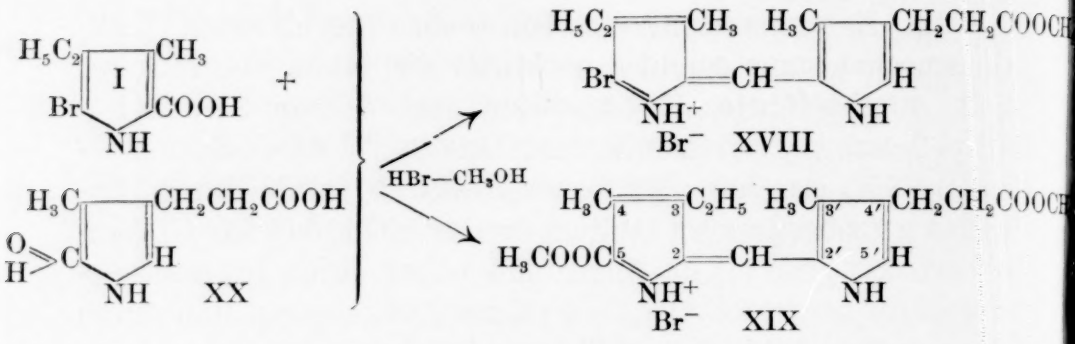
[1]) H. Fischer, H. Lichtenwald u. H. Reinecke, H. **257**, 193 (1939).

[2]) Von H. Fischer und K. Zeile [A. **462**, 214 (1928)] ist bei der Umkrystallisation eines bromierten Pyrromethens mit Eisessig die Eliminierung eines C-Atoms und der Eintritt von Sauerstoff beobachtet worden. Die Verhältnisse sind jedoch nicht näher untersucht worden.

Im Zusammenhang mit dem soeben geschilderten Reaktionsmechanismus sei hier nochmals die schon vor längerer Zeit durchgeführte Kondensation des 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrols mit dem Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd[1]) (XX) erwähnt. Bei dieser Reaktion wurde durch Einhalten ganz bestimmter Bedingungen erreicht, daß das α-Brom-α′-carboxypyrrol (I) im Augenblick seiner durch Bromwasserstoffsäure bewirkten Decarboxylierung abgefangen und durch Pyrromethen-Bildung stabilisiert wird, bevor das Brom-Atom eliminiert wird. Es wird bei dieser Reaktion das dunkelrote 5-Brom-3,3′-dimethyl-4-äthylpyrromethen-4′-propionsäuremethylester-hydrobromid erhalten (XVIII).

Hält man nun die Bedingungen bei dieser Umsetzung nicht ganz exakt ein, so fällt an Stelle des eben genannten Pyrromethens ein anderes Pyrromethen an, das sich von dem ersteren schon in der Färbung (orangerot) unterscheidet. Die Untersuchung dieses neuen Pyrromethens, die gemeinsam mit Herrn Karl Theis vorgenommen wurde, ergab, daß das 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrol nochmals neuartig in Reaktion getreten ist. Das neue Pyrromethen erwies sich nämlich als ein *4,3′-Dimethyl-3-äthyl-5-carbmethoxy-pyrromethen-4′-propionsäuremethylester-hydrobromid* (XIX). Daß neben dem Propionsäuremethylester-Rest auch noch eine Carbmethoxygruppe im Molekül enthalten ist, ging aus der Bestimmung nach Zeisel hervor. Sie konnte nur aus der Carboxygruppe des Pyrrols I entstanden sein. Mit dieser Auffassung stimmen auch die Analysenergebnisse bei dem Pikrat und bei den Kupfer- und Zinkkomplexsalzen der freien Pyrromethenbase überein. Wie die Strukturformel XIX zeigt, ist bei dieser neuen Pyrromethen-Kondensation nun das Brom-Atom des Pyrrols I zuerst eliminiert worden. Dann trat Kondensation zum Pyrromethen ein. Eine Decarboxylierung des Pyrrols I fand diesmal nicht statt, es wurde vielmehr durch die vorhandene Bromwasserstoffsäure und den Methylalkohol die α-Carboxygruppe und ebenso die β-Propionsäure verestert. — Somit konnte eine dritte Variante der Reaktionsfähigkeit des Pyrrols I festgestellt werden.

[1]) Vgl. Anm. 1 S. 151.



Versuche.

5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure (I).

5 g 3-Methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure werden in 30 ccm wasserfreiem Eisessig aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 1,67 ccm Brom in 20 ccm wasserfreiem Eisessig unter Kühlung tropfenweise versetzt. Dabei tritt völlige Lösung des Pyrrols ein. Hierauf wird sofort mit etwa 150 ccm Wasser verdünnt. Das Bromprodukt fällt hierbei krystallin aus. Zur Reinigung wird es in etwa 100 ccm Äther gelöst und aus diesem mit 2n-Natronlauge ausgezogen. Aus der alkalischen Lösung wird das Bromprodukt in fast rein weißem Zustand durch Fällung mit 50-proc. Essigsäure (unter Kühlung) erhalten. Abgenutscht und getrocknet; Ausbeute 6—7 g = 80—90 Proc. d. Th.

5-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol (II).

15 g 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure werden in 30 ccm Methanol aufgeschlämmt und mit 10—15 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Unter gleichzeitiger Erwärmung des Reaktionsgemisches tritt Decarboxylierung unter Aufschäumen ein. Es wird dabei zweckmäßig mit etwas Wasser gekühlt, um eine Verseifung der Methoxygruppe zu vermeiden. Nach 4-stündigem Stehen wird das Reaktionsgemisch alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei 50° eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird i. V. destilliert. $85^0/_{13\ mm}$, $79—80^0/_{10\ mm}$. Flüssigkeit von eigentümlichem, sehr charakteristischem Geruch, farblos. Ausbeute 5—6 g, etwa 60 Proc. d. Th.

3,399 mg Subst.: 8,491 mg CO_2, 2,720 mg H_2O. — 3,310 mg Subst.: 0,294 ccm N_2 (23°, 717 mm). — 3,210 mg Subst.: 5,110 mg AgJ.

$C_8H_{13}ON$ (139,11)	Ber.	C 69,01	H 9,42	N 10,06	OCH_3	22,30
	Gef.	,, 68,13	,, 8,95	,, 9,66	,,	21,03.

Pikrat. Das 5-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol wird in Äther gelöst und mit einem Überschuß einer ätherischen Pikrinsäurelösung versetzt. Es tritt dabei zuerst Trübung ein, dann wieder Aufklaren und schließlich Krystallisation. Aus Methanol umkrystallisiert, erhält man prächtige gelbe, seidige, zu Büscheln verwachsene Nadeln mit dem Schmelzp. 152° (korr.).

3,951 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 6,610 mg CO_2, 1,535 mg H_2O. — 4,164 mg Subst.: 0,569 ccm N_2 (22°, 722 mm). — 4,072 mg Subst.: 2,650 mg AgJ.

$C_{14}H_{16}O_8N_4$ (368,1)	Ber.	C 45,64	H 4,37	N 15,22	OCH_3	8,42
	Gef.	,, 45,63	,, 4,35	,, 15,03	,,	8,59.

Azofarbstoff des 5-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrols.

Eine ätherische Lösung von 5-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol (5-Methoxy-opsopyrrol) wird mit einer wäßrigen Lösung von Diazobenzolsulfosäure unter Zusatz von wenig 2 n-Salzsäure geschüttelt. Der entstehende gelbbraune krystallinische Niederschlag wird abgenutscht, in n-Natronlauge gelöst, schnell filtriert und unter Kühlung mit 2 n-Salzsäure gefällt. Kleine gelbe Prismen, Schmelzp. 180—182°. Zur Analyse mit Natronlauge und Salzsäure umgefällt.

3,335 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 0,387 ccm N_2 (31°, 710 mm). — 5,301 mg Subst.: 3,311 mg AgJ.

$C_{14}H_{17}O_4N_3S \cdot HCl$	Ber.	N 11,67	1 OCH_3	8,62
	Gef.	,, 12,17	,,	8,30.

Nebenprodukt bei der Darstellung des Iso-methoxyopsopyrrols.

Das nach der Destillation des Iso-methoxyopsopyrrols im Kolben hinterbleibendes Öl wird weiter fraktioniert. Zwischen 125 und 135° geht bei 3 mm Hg ein zähes gelbes Öl über, das nicht erstarrt. Die Fraktion 127° (2,5 mm Hg) wurde zur Analyse gebracht.

5,306 mg Subst.: 12,020 mg CO_2, 3,596 mg H_2O. — 6,401 mg Subst.: 0,563 ccm N_2 (19°, 721 mm).

Auf α,α′-Dioxyopsopyrrol z. B. berechnet:

$C_7H_{11}O_2N$ (141,1)	Ber.	C 59,53	H 7,87	N 9,92
	Gef.	,, 61,78	,, 7,58	,, 9,73.

5-Äthoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol (III).

Die Darstellung erfolgt wie beim Methoxy-opsopyrrol, nur wird Äthylalkohol an Stelle des Methylalkohols verwandt. Siedep. 91°/11 mm farbloses Öl, das kein Pikrat und keinen Azofarbstoff gibt.

3,410 mg Subst.: 0,286 ccm N_2 (21°, 718 mm).

$C_9H_{15}ON$ (153,1) Ber. N 9,14 Gef. N 9,20.

Propyläther des Iso-oxyopsopyrrols (IV).

10 g 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure werden in 20 ccm Propylalkohol aufgeschlämmt und mit 15 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Bei gelindem Erwärmen tritt Decarboxylierung ein. Nach Zusatz von 30 ccm Wasser wird unter guter Kühlung mit festem Ätznatron alkalisch gemacht und 5-mal ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand liefert, i. V. bei 11 mm destilliert, bei 104—105° den obigen Propyläther. Ausbeute etwa 2 g. (Es wird weiter etwa die gleiche Menge an Iso-oxyopsopyrrol Siedep. 1,8 mm 124° erhalten.) Der Propyläther gibt kein Pikrat und keinen Azofarbstoff.

4,110 mg Subst.: 10,552 mg CO_2, 3,662 mg H_2O. — 2,445 mg Subst.: 0,197 ccm N_2 (21°, 721 mm).

$C_{10}H_{17}ON$ (167,1)	Ber.	C 71,80	H 10,09	N 8,40
	Gef.	,, 70,02	,, 9,97	,, 8,88.

Benzyläther des Iso-oxyopsopyrrols (V).

20 g 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure werden mit 20 ccm Benzylalkohol aufgeschlämmt und mit 15 ccm konz. Salzsäure in Portionen versetzt. Stürmische Decarboxylierung unter Schwarzfärbung. Nach 12-stündigem Stehen wird filtriert, mit Wasser nachgewaschen und unter Eiskühlung nach Zusatz von Äther mit festem Ätznatron alkalisch gemacht. Es wird noch mehrmals ausgeäthert und der gesamte Äther über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen des Äthers wird der Rückstand zuerst i. V. destilliert, wobei bei 90—92° der nichtumgesetzte Benzylalkohol übergeht. Bei anschließender Destillation bei 3 mm Vakuum im Metallbad geht der Benzyläther bei 170—180° als Öl über, das in der Vorlage alsbald erstarrt. Aus Methanol umkrystallisiert, prächtige farblose Prismen, Schmelzp. 136° (korr. Mikroskop), durch Sublimation zu reinigen. Zur Analyse i. V. sublimiert.

3,605 mg Subst. (bei 40° i. V. getr.): 10,390 mg CO_2; 2,362 mg H_2O. — 3,381 mg Subst.: 0,207 ccm N_2 (20°, 717 mm).

$C_{14}H_{17}ON$ (215,1)	Ber.	C 78,14	H 7,91	N 6,51
	Gef.	,, 78,60	,, 7,33	,, 6,73.

5-Oxy-3-methyl-4-äthylpyrrol = Iso-oxyopsopyrrol (VI).

a) Aus 5-Methoxyopsopyrrol. 10 g 5-Methoxy-opsopyrrol werden in 100 ccm einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Methanol 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird eingeengt, in Äther aufgenommen, mit Wasser und mit festem Alkali unter guter Kühlung versetzt. Hierauf wird mehrmals ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird i. V. destilliert. Farbloses Öl, Siedep. $_{10-11\ mm}$ 156°, Siedep. $_{3\ mm}$ 130—133°. Ausbeute 5,5 g = 60 Proc. d. Th.

b) Direkt aus 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure. 50 g 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure werden in einem 1 Liter-Becherglas mit 30 ccm Wasser aufgeschlämmt. Dann werden in mehreren Portionen insgesamt 80 ccm konzentrierte Salzsäure zugegeben. Durch leichtes Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Decarboxylierung eingeleitet. Nach einigen Stunden Stehen ist völlige Lösung der Substanz eingetreten. Es wird dann vom schwarzen Rückstand abfiltriert. Nunmehr wird das Filtrat unter guter Kühlung mit festem Ätznatron alkalisch gemacht. Die alkalische Reaktion ist bereits an einer Aufhellung der Lösung zu erkennen. Dann wird etwa 6-mal mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird i. V. destilliert. Siedep. $_{2-2,5\ mm}$ 127°. Ausbeute 13—14 g = 40 Proc. d. Th.

Das farblose Öl krystallisiert nach einigem Stehen. Aus Petroläther umkrystallisiert, derbe Prismen, Schmelzp. 58—60°. Die Substanz ist sehr hygroskopisch und flüchtig. Mit Dimethylaminobenzaldehyd tritt keine Rotfärbung ein. Das Pyrrol bildet weder ein Pikrat noch einen Azofarbstoff, dagegen mit HCl in Äther ein gut krystallisiertes *Hydrochlorid*.

Dieses krystallisiert aus dem absoluten Äther in undeutlich begrenzten farblosen Blättchen. Unter dem Mikroskop schmelzen sie bei 78° völlig, teilweise beginnt die Schmelze schon bei 60°. Sie sind in Äther merklich löslich, gut löslich in Aceton. Das Hydrochlorid ist sehr hygroskopisch. Um die Molekülgröße zu bestimmen, wurde es mit NaOH gegen Phenolphthalein titriert.

0,081 g Subst.: 5,75 ccm 0,1 n-NaOH.

$C_7H_{12}ONCl$, Äquiv.-Gew. Ber. 161,5 Gef. 141.

Iso-opsopyrrol-formiat (VII).

Eine Grignardlösung aus 1 g Magnesium und 5 g Bromäthyl in absolutem Äther wird mit einer Ätherlösung von 4,3 g Iso-oxyopsopyrrol versetzt. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen werden 3 g Ameisensäureäthylester zugegeben. Hierauf wird 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch, mit einer Ammoniumchloridlösung zersetzt, gibt nach Aufarbeiten über Äther und Einengen desselben ein Öl, das bei 116—117°/$_{3\ mm}$ destilliert. Es wird so ein farbloses, nicht erstarrendes Öl erhalten, das weder ein Pikrat noch einen Azofarbstoff gibt. Auch mit p-Dimethylaminobenzaldehyd tritt keine Rotfärbung ein, dagegen wird ein Hydrochlorid gebildet.

4,004 mg Subst. (dest.): 9,220 mg CO_2, 2,679 mg H_2O. — 5,095 mg Subst.: 0,438 ccm N_2 (20°, 712 mm).

$C_8H_{11}O_2N$ (153,1)	Ber.	C 62,75	H 7,19	N 9,15
	Gef.	„ 62,80	„ 7,49	„ 9,38.

Verseifung: 2 g des Opsopyrrolformiats (Siedep. $_{3\ mm}$ 117°) werden mit 6 ccm einer gesättigten methylalkoholischen Kalilauge 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand liefert, bei 3 mm destilliert, Iso-oxyopsopyrrol, das nach kurzem Stehen krystallisiert.

Iso-opsopyrrol-acetat. In eine Grignardlösung von 1 g Magnesium, 5 g Bromäthyl und 5 g Iso-oxyopsopyrrol werden 3 g Acetylchlorid in absolutem Äther eingetropft. Unter starker Reaktion bildet sich eine feste Masse. Nach Zersetzen mit Ammoniumchloridlösung, Ausschütteln mit Äther, Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen desselben wird ein Öl erhalten, das durch Destillation gereinigt wird, Siedep. $_{3\ mm}$ 121 bis 122°, Siedep. $_{2\ mm}$ 118°.

3,808 mg Subst. (dest.): 8,957 mg CO_2, 2,786 mg H_2O. — 3,253 mg Subst.: 0,290 ccm N_2 (19°, 718 mm).

$C_9H_{13}O_2N$ (167,1)	Ber.	C 64,63	H 7,78	N 8,38
	Gef.	„ 64,15	„ 8,19	„ 9,85.

Umsetzung des Iso-oxyopsopyrrols mit HCN-HCl.

2 g Iso-oxyopsopyrrol werden mit 30 ccm absolutem Äther und 2 ccm Blausäure unter Kühlung vermischt. Dann wird HCl eingeleitet bis zur Sättigung und anschließend von dem ausgefallenen Hydrochlorid abfiltriert. Nach Eindunsten der Ätherlösung wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit festem Ätznatron alkalisch gemacht und mehr-

mals mit Äther ausgeschüttelt. Das beim Einengen des Äthers hinterbleibende Öl wird i. V. destilliert. Siedep. $_{3\,mm}$ 126—127°, farbloses Öl.

6,154 mg Subst.: 14,172 mg CO_2, 4,121 mg H_2O. — 5,181 mg Subst.: 0,516 ccm N_2 (22°, 714 mm).

$C_8H_{11}O_2N$ (153)	Ber.	C 62,75	H 7,19	N 9,15
	Gef.	,, 62,81	,, 7,49	,, 10,83.

Iso-xanthobilirubinsäure (IX).

0,235 g Opsopyrrolformiat werden mit 0,3 g Kryptopyrrolcarbonsäurealdehyd in 10 ccm Essigsäureanhydrid 1 Minute zum Sieden erhitzt. Dann wird 5 Minuten im siedenden Wasserbad belassen. Nach Abkühlen wird mit einigen Kubikzentimetern 2 n-HCl versetzt und mit Wasser gefällt. Die ausgefallene grüne Masse wird mit 2 n-NaOH unter Erhitzen verseift. Nach Filtrieren wird die Iso-xanthobilirubinsäure mit 2 n-Essigsäure gefällt. Anschließend wird mit Diazomethan verestert. Aus Methanol umkrystallisiert, lange, gelbe seidige Nadeln vom Schmelzp. 205° (Mikroskop). Im Mischschmelzpunkt mit Iso-xanthobilirubinsäureester (Schmelzp. 204—205°) keine wesentliche Depression, dagegen im Mischschmelzpunkt mit Xanthobilirubinsäureester (Schmelzp. 225°) 30° Depression. Unter dem Schmelzpunktsmikroskop wurde außerdem festgestellt, daß der Xanthobilirubinsäure-methylester sublimiert, der Iso-xanthobilirubinsäuremethylester jedoch nicht sublimiert. — Die Röntgendiagramme des oben dargestellten Produktes und der Iso-xanthobilirubinsäure erwiesen sich als identisch.

Iso-neoxanthobilirubinsäure.

0,34 g Iso-oxyopsopyrrol und 0,5 g Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd werden in 10 ccm 4 n-NaOH 20 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird mit 2 n-Salpetersäure die Iso-neoxanthobilirubinsäure ausgefällt. Aus Eisessig umkrystallisiert, gelbe Nädelchen vom Schmelzp. 238° (Mikroskop). Mit methanolischer Salzsäure wurde der Iso-neoxanthobilirubinsäure-methylester dargestellt. Aus Methanol–Äthanol krystallisiert der Ester in den typischen scharfkantigen Prismen[1]). Schmelzp. 205° (Mikroskop). Mischschmelzpunkt mit

[1]) W. Siedel u. H. Fischer, H. **214**, 166 (1933).

Iso-neoxanthobilirubinsäure-methylester (Schmelzp. 203°)201°, mit Neoxanthobilirubinsäure-methylester (Schmelzp. 174°) 170°.

3,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol (XIV).

50 g 2,3,4-Trimethyl-5-carbäthoxypyrrol werden in 150 ccm absolutem Äther aufgeschlämmt und mit 110 g Sulfurylchlorid (in 50 ccm absolutem Äther gelöst) tropfenweise versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wird die Ätherlösung durch vorsichtiges Eintragen in Wasser in einem Scheidetrichter von Salzsäure und eventuell nicht umgesetztem Sulfurylchlorid befreit. Dann wird die Ätherlösung mit der gleichen Menge Wasser versetzt und auf dem Wasserbad eingeengt. Dabei tritt gleichzeitig die Verkochung des intermediär gebildeten Trichlorkörpers zur 3,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-2-carbonsäure ein. Diese wird abgenutscht und vorsichtig in kalter Natronlauge gelöst. Nachdem durch mehrmaliges Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther das nicht zur Säure umgesetzte Pyrrol und andere Verunreinigungen abgetrennt worden sind, wird die Pyrrolcarbonsäure mit 50-proc. Essigsäure gefällt. Ausbeute 36 g.

Je 10 g Pyrrolcarbonsäure werden im Schwertkolben bei 220° im Metallbad decarboxyliert und bei 10 mm und 340° destilliert. Zur Analyse wurde die Substanz durch Sublimation bei 100—110°/1 mm gereinigt. Nadelförmige Krystalle vom Schmelzp. 95—96°.

4,230 mg Subst. (subl.): 10,135 mg CO_2, 3,026 mg H_2O. — 4,635 mg Subst.: 0,362 ccm N_2 (19°, 716 mm).

$C_9H_{13}O_2N$	Ber.	C 64,63	H 7,79	N 8,38
	Gef.	„ 65,36	„ 8,03	„ 8,60.

3,4-Dimethyl-5-carboxypyrrol.

10 g des obigen Decarboxylierungsproduktes werden in 60 ccm 10-proc. methylalkoholischer Natronlauge 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Dann wird nach Zusatz von 50 ccm Wasser das Methanol abdestilliert. Hierauf wird weiter mit Wasser verdünnt und die alkalische Lösung zur Entfernung von Verunreinigungen 2-mal mit Äther ausgezogen und mit verdünnter Salzsäure schwach kongosauer gemacht. Die ent-

standene weiße Fällung wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet.

0,100 g Subst.: 7,2 ccm 0,1 n-NaOH.

$C_7H_9O_2N$ (Äquiv.-Gew.) Ber. 139,1 Gef. 138,9.

Die Substanz zeigt unter dem Schmelzpunkts-Mikroskop keinen Schmelzpunkt, sie sublimiert bei 180°.

2-Brom-3,4-dimethyl-5-carboxypyrrol (XV).

1 g 3,4-Dimethyl-5-carboxypyrrol wird in 10 ccm wasserfreiem Eisessig aufgeschlämmt und unter Eiskühlung mit 2 ccm einer 40-proc. Brom-Eisessiglösung tropfenweise versetzt. Nach kurzem Stehen wird mit etwa 100 ccm Wasser verdünnt. Beim Reiben tritt Krystallisation ein. Abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 0,9 g. Zur Reinigung wird die Substanz in 2n-NaOH-Lösung gelöst, 2-mal mit Äther ausgezogen und mit Eisessig unter Kühlung gefällt. Man erhält weiße seidige Nadeln, die keinen Schmelzpunkt besitzen. Ausbeute 0,8 g.

0,160 g Subst.: 7,1 ccm 0,1 n-NaOH.

$C_7H_8O_2NBr$ (Äquiv.-Gew.) Ber. 218 Gef. 225,4.

2-Oxy-3,4-dimethylpyrrol (XVI).

2 g 2-Brom-3,4-dimethyl-5-carboxypyrrol werden mit wenig Wasser aufgeschlämmt und mit etwa 10 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Durch schwaches Erwärmen wird die Decarboxylierung eingeleitet. Nach mehrstündigem Stehen wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat mit festem Ätznatron alkalisch gemacht und 8-mal mit Äther ausgezogen. Beim Einengen des Äthers krystallisiert das Oxypyrrol aus. Ausbeute etwa 0,5 g. Es ist leicht löslich in Methanol und löslich in Äther. Umkrystallisiert wird es am besten aus Petroläther, farblose Nadeln vom Schmelzp. 135° (korr.). Ebenso kann es durch Sublimation i. V. bei 90—100°/1 mm gereinigt werden.

4,711 mg Subst.: 11,171 mg CO_2, 3,427 mg H_2O.

C_6H_9ON (111)	Ber.	C 64,87	H 8,10
	Gef.	,, 64,82	,, 8,16.

5-Oxy-3,3',4-trimethyl-pyrromethen-4'-propionsäure (XVII).

0,3 g Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd werden mit 0,2 g 2-Oxy-3,4-dimethylpyrrol in 2n-Natronlauge unter Zusatz von Methanol 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. (Nach einigem Stehen fällt im allgemeinen das Natriumsalz des Pyrromethens aus.) Durch Zusatz von 2n-Salpetersäure wird das Oxypyrromethen ausgefällt. Aus Eisessig umkrystallisiert, hellgelbe rhombische Blättchen, ebenso aus Methanol. Schmelzpunkt 289° (korr., Mikroskop).

4,559 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 10,933 mg CO_2, 2,822 mg H_2O.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274,1)	Ber.	C 65,67	H 6,57
	Gef.	,, 65,40	,, 6,93.

5-Oxy-3,3',4-trimethyl-pyrromethen-4'-propionsäure-methylester.

Die obige Pyrromethen-propionsäure wird in methylalkoholischer Salzsäure (gesättigt) 1 Stunde stehen gelassen. Dann wird sie mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und eingeengt. Der auskrystallisierte Ester wird aus Methanol umkrystallisiert, gelbe, schief abgeschnittene lange Platten vom Schmelzp. 223° (korr.), 234° (Mikr.). Zur Analyse aus Methanol umkrystallisiert.

3,609 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 0,311 ccm N_2 (23°, 718 mm).

$C_{16}H_{20}O_3N_2$ (288,2)	Ber.	N 9,72	Gef. N 9,39.

4,3'-Dimethyl-3-äthyl-5-carbmethoxy-pyrromethen-4'-propionsäuremethylester-hydrobromid (XIX).

0,8 g 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure und 0,5 g Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd werden in 6 ccm Methanol gelöst und in der Kälte mit 5 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Bei schwachem Anwärmen tritt unter Decarboxylieren (Schäumen) Lösung der ursprünglichen Fällung ein. Die Decarboxylierung schreitet dann unter stärkerer Wärmetönung fort. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen ist Krystallisation eingetreten. Abgesaugt erhält man ein organgegelbes Produkt, das aus Methanol in langen, orangegelben Nadeln krystallisiert. Schmelzp. 173° (Mikr.), Sinterung bei 168°. Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert.

3,750 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 7,372 mg CO_2, 1,974 mg H_2O. — 3,118 mg Subst.: 0,178 ccm N_2 (26°, 725 mm). — 3,938 mg Subst.: 4,250 mg AgJ.

$C_{19}H_{25}O_4N_2Br$ (425,1)	Ber.	C 53,63	H 5,93	N 6,59	2-OCH_3	14,59
	Gef.	,, 53,39	,, 5,88	,, 6,22	,,	14,20.

Pikrat. Das obige Pyrromethen-hydrobromid wird in Äther aufgeschlämmt und kräftig mit 10-proc. Natriumacetatlösung geschüttelt. Die gelbe Ätherlösung wird dann mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung versetzt. Es fallen sofort gelbe glänzende Krystallplättchen aus. Aus Methanol umkrystallisiert, erhält man 5- und 6-eckige gelbe Plättchen. Schmelzp. 138° (unkorr.).

3,268 mg Subst. (bei 30° i. V. getr.): 6,232 mg CO_2, 1,342 mg H_2O. — 2,611 mg Subst.: 0,286 ccm N_2 (24°, 723 mm).

$C_{25}H_{27}O_{11}N_5 = C_{19}H_{24}O_4N_2 : C_6H_3O_7N_3$ (573,3)

Ber.	C 52,33	H 4,74	N 12,23
Gef.	,, 52,01	,, 4,59	,, 11,98.

Kupferkomplexsalz. Wie vorher beschrieben, wird zuerst die freie Base des Pyrromethens in Äther hergestellt und dann methanolische Kupferacetatlösung zugegeben. Es resultieren braune Rauten mit grünem Oberflächenglanz, Schmelzp. 138°. Zur Analyse aus Methanol umkrystallisiert.

3,522 mg Subst.: 7,810 mg CO_2, 1,916 mg H_2O, 0,350 mg CuO.

$C_{38}H_{46}O_8N_4Cu$ (750)	Ber.	C 60,80	H 6,20	Cu 8,48
	Gef.	,, 60,54	,, 6,09	,, 7,93.

Zinkkomplexsalz. Hellbraune unregelmäßige Rhomben, Schmelzpunkt 151°. Zur Analyse aus Methanol umkrystallisiert.

3,640 mg Subst.: 8,111 mg CO_2, 1,943 mg H_2O, 0,388 mg ZnO.

$C_{38}H_{46}O_8N_4Zn$ (751,8)	Ber.	C 60,65	H 6,17	Zn 8,70
	Gef.	,, 60,77	,, 5,97	,, 8,56.

Oxydation von Pyrrolderivaten mit Bleitetraacetat. Neuartige Porphyrinsynthesen;

von *Walter Siedel* und *Fritz Winkler*[1])

Mit 1 Tafel.

(Eingelaufen am 27. Februar 1943.)

Nachdem von W. Siedel und E. Grams[2]) gezeigt werden konnte, daß bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf α-methyl-substituierte Oxypyrromethene die Oxydation an der α-Methylgruppe eingreift, war es interessant, die Einwirkung von Bleitetraacetat auf α-methyl-substituierte Pyrrole zu untersuchen. Hierbei war vor allem zu erwarten, daß *α-Oxymethyl-pyrrole* sowie *α-Formyl-* und *α-Carboxy-pyrrole* zugänglich werden, die bisher überhaupt nicht oder nur auf umständlichem Wege dargestellt werden konnten.

α-Oxymethyl-pyrrole sind bisher nur in wenigen Vertretern bekannt gewesen[3]) und sind entweder durch Einwirkung von Formaldehyd auf α-unsubstituierte Pyrrole gewonnen worden oder durch Reduktion der entsprechenden Formyl-pyrrole. Nur in Ausnahmefällen gelang die Darstellung von Oxymethyl-pyrrolen[4]) über die Halogenmethyl-Produkte. Im allgemeinen entstehen bei der Umsetzung dieser Halogenmethyl-Produkte Pyrromethane im Sinne der Formulierung I—III. Unter Bildung von Formaldehyd, Wasser und Salzsäure wird dabei die α-CH_2Cl-Gruppe eines der beiden reagierenden Pyrrole eliminiert. Ausschlaggebend für diese Kondensationsreaktion erwies sich — wie in neuen Versuchen gezeigt werden konnte — die Anwesenheit der Salzsäure oder allgemein der Halogenwasserstoffsäure. Lediglich durch Umsetzung mit Alkoholen wird (unter Bildung von α-Alkoxymethylpyrrolen) die Entstehung von Pyrromethanen verhindert.

---

[1]) Dissertation F. Winkler, Technische Hochschule München 1942.

[2]) H. **267**, 49 (1942); vgl. auch die Oxydation der Neoxanthobilirubinsäure mit Bleitetraacetat nach W. Siedel u. H. Möller, H. **259**, 113 (1939).

[3]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 137 (1934). Leipzig.

[4]) H. Fischer u. E. Elhard, H. **257**, 61 (1938).

I. Ätioporphyrin.

1. Darstellung des 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxypyrrols.

Die Oxydation mit Bleitetraacetat wurde zuerst an dem leicht zugänglichen 2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (= Kryptocarbäthoxypyrrol) (I) durchgeführt. Sie gelang schon bei Zimmertemperatur nahezu quantitativ und führte sofort zu dem gewünschten *4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol* (VII). Es muß angenommen werden, daß die Umsetzung über den Acetoxylkörper (VI)[1]) verläuft und dieser bei der Aufarbeitung zum Pyrrolcarbinol verseift wird. Tatsächlich gelang es auch, den Acetoxylkörper, der durch Acetylieren des Carbinols mit Essigsäureanhydrid dargestellt werden konnte, durch Behandlung mit Chloroform-Wasser wieder in das Pyrrolcarbinol überzuführen.

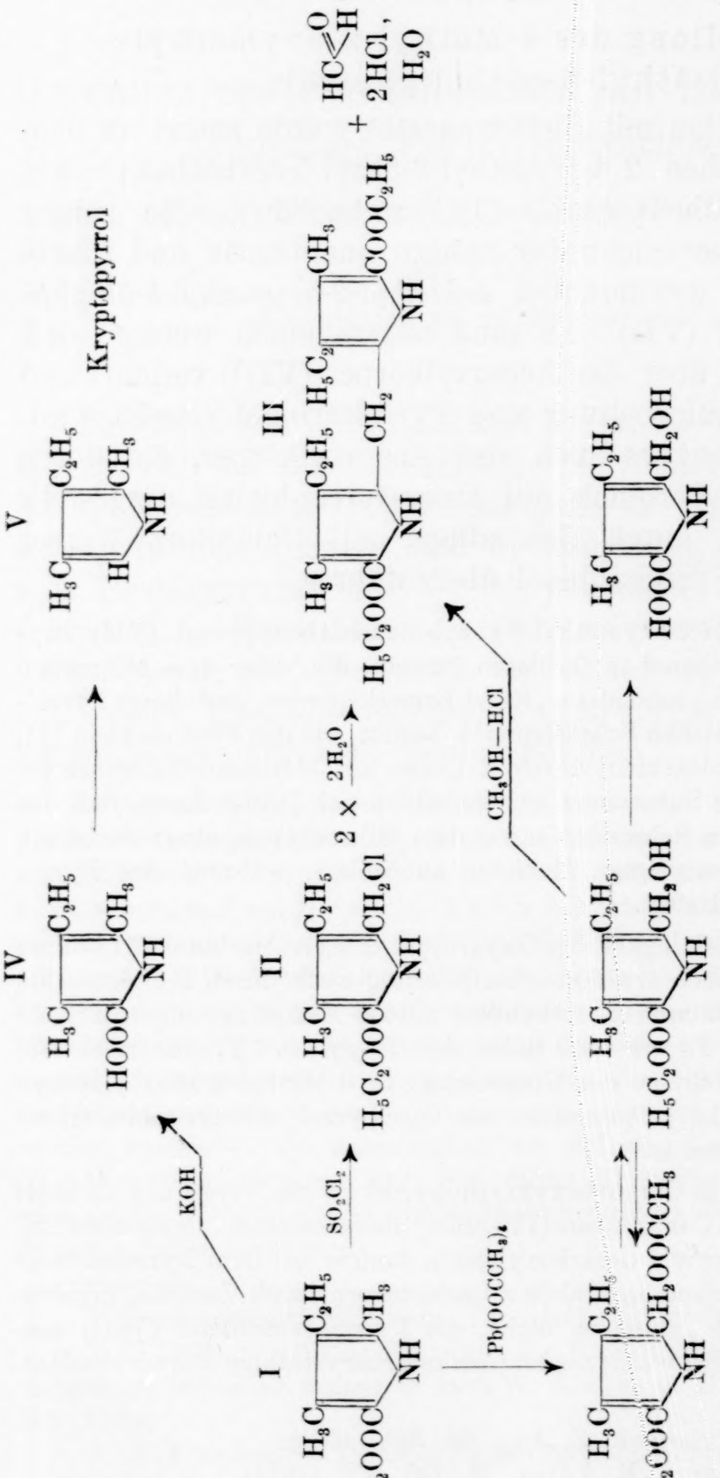
Das 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (VII) krystallisierte aus Methanol in farblosen Nadeln, die unter dem Mikroskop bei 126—128° (korr.) schmelzen. Es ist bemerkenswert, daß dieses Pyrrolderivat fast den gleichen Schmelzpunkt besitzt wie das Pyrromethan III, das aus dem Pyrrolcarbinol durch Erhitzen mit Methanol–Salzsäure erhalten wird. Beide Substanzen unterscheiden sich jedoch darin, daß das Pyrrolcarbinol beim Schmelzen unter dem Mikroskop in charakteristisch gebogenen und verzweigten Gebilden sublimiert, während das Pyrromethan nicht sublimiert.

Die Reaktionsfähigkeit der Oxygruppe im Pyrrolcarbinol VII konnte außer durch die oben erwähnte Acetylierung auch durch Kondensation mit Opsopyrrolcarbonsäure-methylester mittels Essigsäureanhydrid nachgewiesen werden. Es entstand dabei das *Tripyrran IX*, eine Reaktion, die in Analogie steht zu der Umsetzung von 4-Methyl-2-äthoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure mit Opsopyrrol, wie sie schon früher durchgeführt worden ist[2]).

Während beim Carbäthoxykryptopyrrol (I) die Verseifung zu einer sehr unbeständigen Carbonsäure (IV) führt, die schon beim Liegen unter Bildung von Kryptopyrrol decarboxyliert[3]), konnte bei dem Pyrrolcarbinol (VII) eine verhältnismäßig stabile α-Carbonsäure durch Verseifen erhalten werden. Allerdings gelang es nicht, die Pyrrolcarbonsäure (VIII) umzukrystallisieren. Sie wurde als braunes mikrokrystallines Pulver erhalten.

---

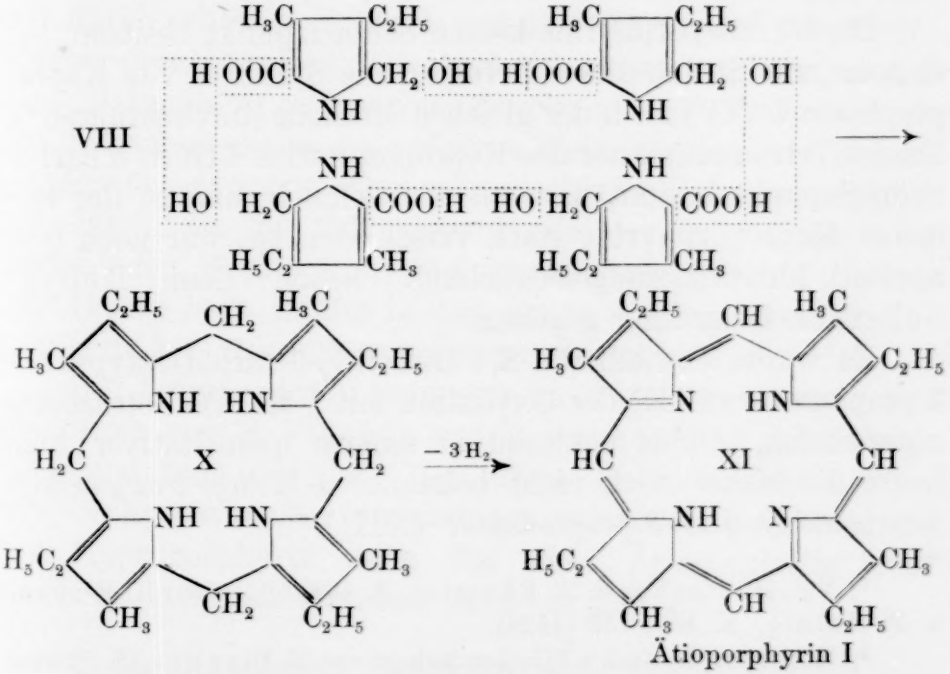
[1]) Vgl. R. Criegee, Z. Ang. **53**, 321 (1940).
[2]) H. Fischer u. E. Adler, H. **197**, 237 (1931).
[3]) W. Siedel, H. **231**, 178 (1935).


I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
Kryptopyrrol
KOH
SO2Cl2
Pb(OOCCH3)4
CH3OH—HCl

2. Die Darstellung von Ätioporphyrin.

Ein überraschendes Ergebnis brachte nun die Decarboxylierung dieser 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthylpyrrol-5-carbonsäure (VIII), die sowohl durch trocknes Erhitzen wie durch Erwärmen mit Bromwasserstoff- bzw. Chlorwasserstoffsäure durchgeführt werden kann. Es wurde in beiden Fällen in bester Ausbeute *Ätioporphyrin* erhalten. Die Tendenz zur Porphyrinbildung ist so groß, daß diese sogar in neutraler methanolischer Lösung bei mehrtägigem Stehen an der Luft eintritt. Weiter kann die Porphyrinbildung auch durch Erhitzen mit Kupferpulver, ja auch mit Zinkoxyd (vgl. S. 174) erzielt werden. Hierbei entstehen direkt die Ätioporphyrin-Metallkomplexsalze.

Was den Mechanismus der Porphyrinbildung betrifft, so war anzunehmen, daß entsprechend der Konstitution des Ausgangsmaterials die Synthese des Porphyrins über zwei Stufen verläuft, daß primär Bildung des Porphyrinogens (X) und sekundär Dehydrierung desselben zum Porphyrin (XI) stattfindet.



Ätioporphyrin I

Daß die Reaktion tatsächlich über ein farbloses Zwischenprodukt geht, kann sehr schön durch einen einfachen Versuch gezeigt werden: Wird die methanolische Lösung einer Spur des 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxypyrrols (VIII) mit etwas Bromwasserstoffsäure auf-

gekocht, so zeigt die Lösung noch kein Porphyrinspektrum. Gibt man jedoch dann ein Oxydationsmittel, wie Brom oder Jod hinzu, so tritt sofort das Spektrum des sauren Ätioporphyrins auf. — Gibt man nach der Kondensation Zinkacetat im Überschuß hinzu und oxydiert dann, so ist das Spektrum des Ätioporphyrin-Zinkkomplexsalzes zu beobachten. — Bei Anwendung sehr reiner Substanz gelingt es, bei schneller Durchführung der Kondensation mit Bromwasserstoffsäure in Methanol auch das farblose Zwischenprodukt, das Ätioporphyrinogen, schön krystallisiert zu erhalten. Dieses geht beim Liegen an der Luft langsam in Porphyrin über, ist jedoch in trocknem Zustand verhältnismäßig beständig[1]).

Nach dem in den Formeln X—XI aufgezeigten Reaktionsschema hätte nun bei der Kondensation und folgenden Dehydrierung reines Ätioporphyrin I entstehen müssen. Da das Debye-Scherrer-Diagramm (E, vgl. Tafel) dieses Porphyrins identisch war mit einer Aufnahme von Ätioporphyrin I aus dem Jahre 1939, wurde anfangs mit Recht angenommen, daß in dem neuen Porphyrin tatsächlich Ätioporphyrin I vorliegt.

3. 4-Methyl-2-oxymethyl-5-carboxypyrrol-3-propionsäure und Koproporphyrin.

Da die Ätioporphyrine keinen Schmelzpunkt besitzen, lag es nahe, zur Stütze dieses Befundes die Synthese von *Koproporphyrin I* (XV) nach der gleichen Methode durchzuführen[2]). Da der Tetramethylester des Koproporphyrins I einen scharfen Schmelzpunkt besitzt, der von den Schmelzpunkten der isomeren Koproporphyrine stark verschieden ist, war noch eine zweite Identifizierungsmöglichkeit neben dem Debye-Scherrer-Diagramm gegeben.

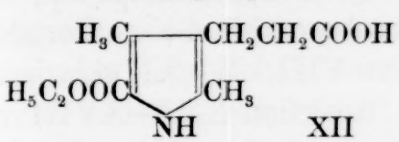
Es wurde deshalb die 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure (XII) der Oxydation mit 1 Mol Bleitetraacetat unterworfen. Dabei entstand in nahezu quantitativer Ausbeute die bisher noch nicht bekannte *4-Methyl-2-oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure* (XIII).

---

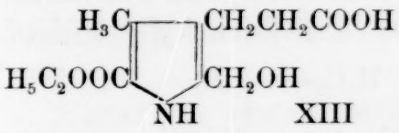
[1]) Vgl. H. Fischer u. R. Bäumler, A. **468**, 58 (1929); H. Fischer u. P. Halbig, A. **450**, 159 (1926).

[2]) Koproporphyrin I + III-Gemisch ist von H. Fischer, E. Sturm u. H. Friedrich (A. **461**, 255, 275 (1928) durch Erhitzen von 4-Methyl-2-brommethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure mit HBr-Eisessig auf 180° erhalten worden. Bei diesen Bedingungen ist die Bildung des Pyrromethans die primäre Reaktion.

Prs = $-CH_2CH_2COOH$

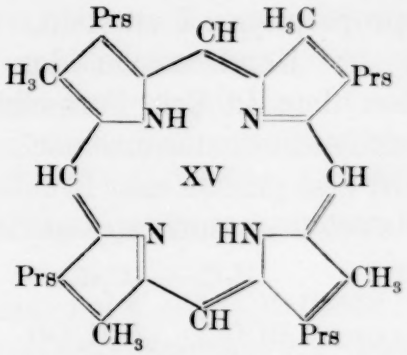


XII



XIII

[XIV: HO_2C]



Koproporphyrin I

Während die Einführung der Hydroxylgruppe in das Carbäthoxykryptopyrrol (I) ein Ansteigen des Schmelzpunktes nur um etwa 30° bewirkte, ist bei dem Pyrrolcarbinol XIII der Schmelzpunkt gegenüber dem des Ausgangsmaterials (Schmelzp. 159°) um über 100°, auf 278° gestiegen. Ohne Zweifel ist dieses Verhalten auf die Nachbarschaft von Propionsäure und Hydroxylgruppe [H-Brücke?] zurückzuführen.

Die durch Verseifen des Körpers XIII mit methylalkoholischer Kalilauge erhaltene 4-Methyl-2-oxymethyl-5-carboxypyrrol-3-propionsäure (XIV) ist sehr beständig und wird erst durch schnelles Erhitzen auf über 200° unter Porphyrinbildung decarboxyliert. Die Ausbeute ist sehr schlecht, so daß diese Methode für präparative Zwecke nicht in Frage kommt. Der Tetramethylester des auf diese Weise dargestellten Koproporphyrins zeigte nun einen sehr unscharfen Schmelzpunkt bei 210—220°. Da der Schmelzpunkt des nach der Theorie zu erwartenden Koproporphyrin-I-tetramethylesters bei 248 bis 252° (korr.) liegt, mußte in dem neuen synthetischen Koproporphyrin ein Gemisch von Isomeren vorliegen.

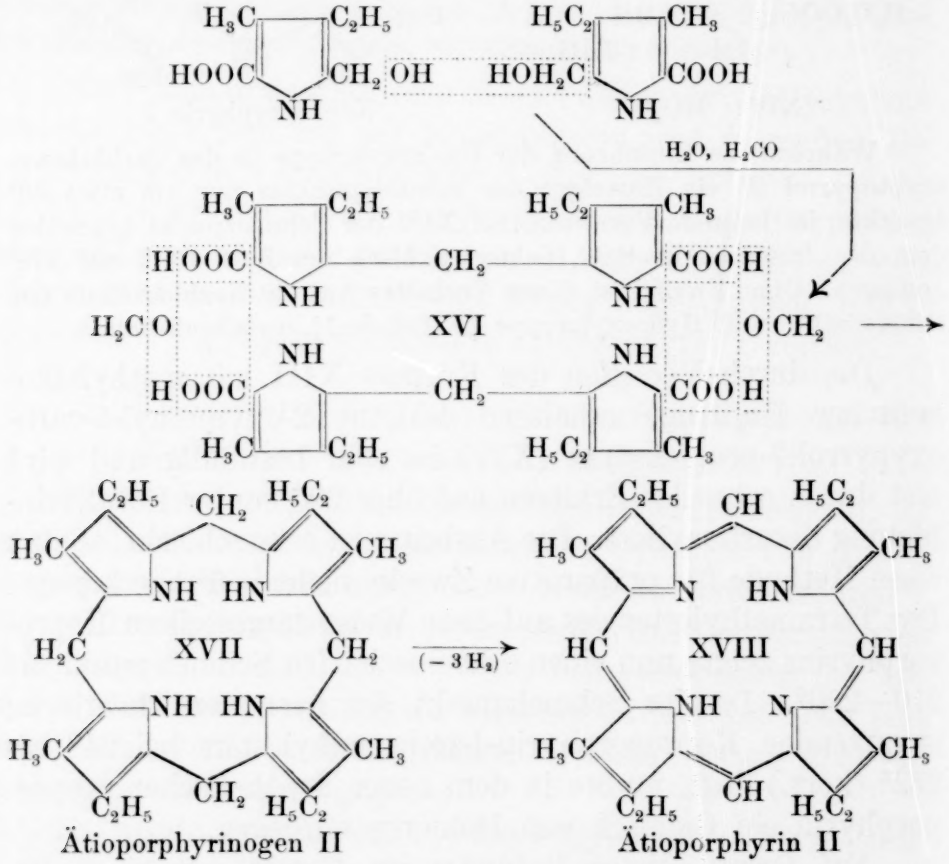
Auf Grund dieses Befundes im Verein mit einer Beobachtung von H. Fischer und R. Janson[1]) an den Nitrierungsprodukten des nach der neuen Methode dargestellten Ätioporphyrins mußte angenommen werden, daß ähnlich wie das Koproporphyrin auch das neue Ätioporphyrin eine Mischung von verschiedenen Isomeren darstellt.

4. Mechanismus der Ätioporphyrin-Bildung.

Es lag nunmehr die Aufgabe vor, festzustellen, welches Isomere neben dem zweifellos gebildeten Ätioporphyrin I bzw.

[1]) Private Mitteilung.

Koproporphyrin I entsteht. Es lag nahe, anzunehmen, daß bei der Kondensation der Pyrrol-α-carbinol-α′-carbonsäure neben dem in den Formelbildern VIII, X, XI skizzierten Reaktionsmechanismus noch die Reaktion XVI—XVIII abläuft, also primär eine Kondensation der Pyrrol-α-carbinol-α′-carbonsäure zum *symmetrischen 4,4′-Dimethyl-3,3′-diäthyl-*



5,5′-dicarboxypyrromethan unter Austritt von Wasser und Formaldehyd und sekundär Kondensation zweier Moleküle Pyrromethan zum Ätioporphyrinogen II bzw. Ätioporphyrin II, wobei der Formaldehyd die beiden fehlenden Kohlenstoff-Brücken liefert. Die Umsetzung des Pyrromethans selbst zum Ätioporphyrin II ist schon von H. Fischer und P. Halbig[1]) durchgeführt worden.

Die zur Klärung dieser Verhältnisse vorgenommenen Untersuchungen führten nun zuerst zu Ergebnissen, deren

[1]) A. **448**, 200 (1926); **450**, 158 (1926).

Deutung schwierig war. So waren z. B. die Debye-Scherrer-Diagramme (D.-S.-Diagramm) verschiedener älterer Präparate von „Ätioporphyrin I" untereinander verschieden. Ein Präparat von Ätioporphyrin I war nach Umkrystallisieren aus Benzol und anschließend aus Chloroform–Methanol in seinem D.-S.-Diagramm wiederum identisch mit dem neuen Porphyrin.

Weiterhin erwies sich das nach der Methode von H. Fischer und P. Halbig[1]) aus 4,4′-Dimethyl-3,3′-diäthyl-5,5′-dicarboxypyrromethan (XVI) durch Erhitzen in Eisessig dargestellte „Ätioporphyrin II" in seinem D.-S.-Diagramm (F, vgl. Tafel) als identisch mit dem nach unserer neuen Methode dargestellten Ätioporphyrin. Da auch in den Krystallformen kein Unterschied festzustellen war, wurde das neue Ätioporphyrin zunächst für reines Ätioporphyrin II angesehen.

Auffallend war, daß die Interferenzringe bei den D.-S.-Diagrammen von Ätioporphyrin I sehr scharf ausgebildet waren, während die des neuen Ätioporphyrins und des aus dem symmetrischen Pyrromethan dargestellten — vermeintlich einheitlichen — Ätioporphyrins II mehr oder weniger stark verwaschen waren. Diese Beobachtung sprach wieder für das Vorliegen einer Mischung von verschiedenen Isomeren bei diesen Porphyrinen.

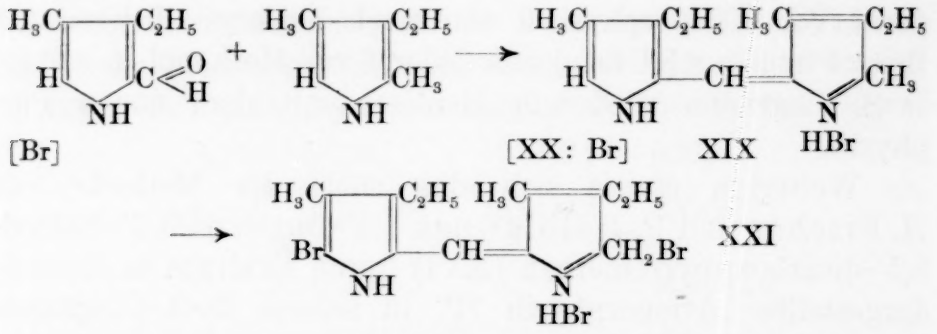
Um endgültig Klarheit zu schaffen, war es notwendig, nunmehr zuerst einmal die Synthese von Ätioporphyrin I und Ätioporphyrin II nach Methoden durchzuführen, welche die Entstehung von Mischungen isomerer Ätioporphyrine mit Sicherheit ausschlossen.

Einheitliches Ätioporphyrin I.

So wurde das Ätioporphyrin I auf folgendem neuen Wege dargestellt: Durch Kondensation von 3-Methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol (Opsopyrrol-aldehyd) mit 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol (Kryptopyrrol) wurde das 3′,4,5′-Timethyl-3,4′-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XIX) und entsprechend durch Kondensation von 2-Brom-3-methyl-4-äthyl-5-formyl-pyrrol mit Kryptopyrrol das 5-Brom-3′,4,5′-trimethyl-3,4′-

[1]) A. **448**, 200 (1926); **450**, 158 (1926).

diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XX) dargestellt. Beide Pyrromethene wurden dann mit 2 bzw. 1 Mol Brom in Eisessig bromiert.



Dabei entstand, gleichgültig ob man von XIX oder XX ausgegangen war, ein Gemisch, bestehend zu etwa 90 Proc. aus dem Perbromid von XX und zu etwa 10 Proc. aus dem 5-Brom-3′,4-dimethyl-5′-brommethyl-3,4′-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XXI), wie durch Trennung mittels Chloroform nachgewiesen werden konnte. Dieses Ergebnis steht völlig in Übereinstimmung mit den Befunden von H. Fischer, E. Baumann und J. Riedl[1]), die das Pyrromethengemisch bei der direkten Bromierung von Kryptopyrrol erhielten. Durch Erhitzen mit Eisessig konnte das Perbromid nach den Angaben der obengenannten Autoren ebenfalls in das Pyrromethen XXI übergeführt werden.

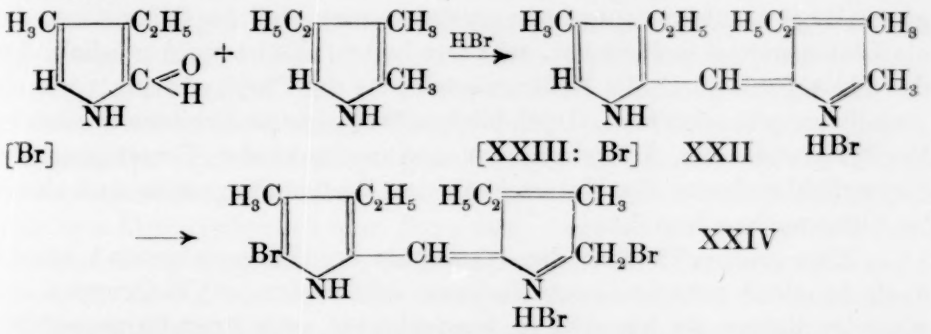
Durch Erhitzen mit Ameisensäure[2]) wurde aus den auf beiden Wegen erhaltenen Pyrromethen-Gemischen *Ätioporphyrin I* gewonnen. Die so erhaltenen Präparate von Ätioporphyrin I waren in ihren D.-S.-Diagrammen (B, vgl. Tafel) identisch.

Einheitliches Ätioporphyrin II.

Die Synthese des Ätioporphyrins II wurde auf folgendem neuen Wege durchgeführt: Durch Kondensation von 3-Methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol (Opsopyrrolaldehyd) mit 2,3-Dimethyl-4-äthylpyrrol (Hämopyrrol) wurde das 4,4′,5′-Trimethyl-3,3′-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XXII) und durch Kondensation von 2-Brom-3-methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol mit

[1]) A. **475**, 216 (1929).
[2]) H. Fischer u. J. Klarer, A. **450**, 190 (1926).

Hämopyrrol das 5-Brom-4,4′,5′-trimethyl-3,3′-diäthyl-pyrromethenhydrobromid (XXIII) dargestellt. Beide Pyrromethene wurden dann durch Bromierung in das Perbromid von XXIII übergeführt.



Auch hier konnte durch Erhitzen mit Eisessig Übergang in das Brommethyl-derivat (XXIV) erzielt werden.

Durch Erhitzen des 5-Brom-4,4′-dimethyl-5′-brommethyl-3,3′-diäthyl-pyrromethen-hydrobromids mit Ameisensäure wurde *reines Ätioporphyrin II* erhalten.

Die Betrachtung der D.-S.-Diagramme der beiden reinen Ätioporphyrine I und II zeigte, daß beide Diagramme (B u. C, vgl. Tafel) durch scharfe Interferenzringe ausgezeichnet sind. Außerdem erwiesen sich beide Diagramme als eindeutig verschieden.

Entscheidend war nunmehr das Diagramm der künstlichen Mischung der reinen Ätioporphyrine I und II. Dieses D.-S.-Diagramm (D) war in der Lage und Intensität aller Interferenzringe völlig identisch mit dem Diagramm des „Ätioporphyrins" sowohl aus dem α-Oxymethyl-α′-carboxypyrrol (VIII) wie aus dem symmetrischen Pyrromethan (XVI). Damit ist bewiesen, daß die nach diesen beiden Methoden dargestellten Ätioporphyrine Mischungen von Ätioporphyrin I und II darstellen.

Dimorphie des Ätioporphyrins I.

Beim Ätioporphyrin I konnte durch die Röntgenuntersuchung gezeigt werden, daß es in zwei verschiedenen Krystallgittern existiert. Wird Ätioporphyrin I in Chloroform gelöst, durch Zusatz der gleichen Menge Methanol zur Krystallisation gebracht und nach 10 Minuten abgesaugt, so wird das Diagramm B erhalten. Läßt man jedoch das auskrystallisierte

Ätioporphyrin I in dem Chloroform-Methanol-Gemisch 12 Stunden stehen, so erhält man das Diagramm A, das sich recht deutlich vom Diagramm B unterscheidet. — Zur Feststellung der Ursache dieses verschiedenen Gitteraufbaues wurde geprüft, ob vielleicht ein verschiedener Gehalt an Krystallchloroform beim Ätioporphyrin vorliegt. Durch Chlorbestimmung konnte nämlich bei den Ätioporphyrinen gezeigt werden, daß das Chloroform, das als Lösungsmittel gedient hat, sehr fest haftet. Es ist wohl möglich, daß das Chloroform durch die Nebenvalenzkräfte des Porphyrinringes wie ein Metall-Ion gebunden wird. Doch blieben bei längerem Erhitzen der beiden Modifikationen des Ätioporphyrins und weitgehender Beseitigung des Krystallchloroforms die Unterschiede im Röntgendiagramm und damit im Gitteraufbau bestehen.

Eine andere Ursache der Dimorphie des Ätioporphyrins I könnte auch in einer verschiedenen Stellung der beiden —NH-Gruppen zueinander liegen; sie könnten in benachbarten oder einander gegenüberliegenden Ringen stehen. Auf diesen Unterschied wird ja von P. Rothemund[1]) das Auftreten zweier verschiedener Porphine (Porphin und Isoporphin) zurückgeführt[2]). Im Gegensatz zu den beiden Modifikationen des Ätioporphyrins I unterscheiden sich jedoch Porphin und Isoporphin sowohl in den Salzsäurezahlen wie in den Spektren. Bei den Ätioporphyrinen I sind in Lösung keine Unterschiede mehr festzustellen.

Mit Hilfe der Röntgen-Identifizierung ist es also gelungen, die anfangs so kompliziert erschienenen Isomerieverhältnisse bei dem nach der neuen Methode dargestellten „Ätioporphyrin" aufzuklären. Vor allem konnte damit gezeigt werden, daß einheitliche Präparate von Ätioporphyrin I und II nur über die entsprechenden, durch die Synthese in ihrer Konstitution genau festgelegten Pyrromethene erhalten werden. — Bei der Empfindlichkeit der Röntgen-Identifizierung ist es notwendig, für Vergleichszwecke immer die gleiche Arbeitsweise bei der Krystallisation der Präparate einzuhalten. Der Dimorphie-Befund beim Ätioporphyrin I zeigt ja, daß schon eine geringfügige Variation beim Umkrystallisieren eine Änderung im Gittertyp zur Folge haben kann.

Da die isomeren Ätioporphyrine in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften weitgehend übereinstimmen und keine exakt definierten Schmelzpunkte besitzen, waren H. Fischer und Mitarbeiter[3])

---

[1]) J. Amer. chem. Soc. **61**, 2912 (1939).

[2]) Vgl. hierzu: F. Endermann, Z. f. physik. Chem. (A) **190**, 159ff. (1942).

[3]) Vgl. H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, II_1, S. 191ff. Leipzig 1937.

früher auf genaue krystallographische Untersuchungen bei der Unterscheidung der Isomeren angewiesen. So stellten sie fest, daß Ätioporphyrin I nahezu einheitlich in dünnen Blättchen mit einer schiefen Begrenzungskante krystallisiert. Daneben wurden jedoch auch Durchkreuzungszwillinge beobachtet. Beim Ätioporphyrin II wurde festgestellt, daß es neben gut ausgebildeten Prismen ebenfalls x-förmige Zwillingskrystalle bildet. — Wir haben nun beim Krystallisieren einer Mischung von Ätioporphyrin I und II in verstärktem Maße das Auftreten von x-förmigen Durchkreuzungszwillingen festgestellt, ferner die Bildung von sogenannten „Schmetterlingskrystallen"[1]). Das Auftreten von Durchkreuzungszwillingen scheint uns ein Hinweis auf nicht völlige Einheitlichkeit von Ätioporphyrin I bzw. II zu sein, denn bei den im Verlaufe dieser Untersuchung dargestellten reinen Präparaten von Ätioporphyrin I und II konnten nur selten Durchkreuzungszwillinge beobachtet werden. — Während bei der Debye-Scherrer-Aufnahme ein „Mittelwert" aus dem Gesamtpräparat erfaßt wird, erstrecken sich die krystallographischen Untersuchungen immer nur auf wenige Krystalle[2]). Es scheint uns somit sehr fraglich, auf Grund krystallographischer Untersuchung eine Entscheidung über die Einheitlichkeit eines Ätioporphyrin-Präparates treffen zu können.

Was die Einheitlichkeit des Ätioporphyrins betrifft, das durch Bromieren von Kryptopyrrol und anschließendes Erhitzen des „bromierten Kryptopyrrolmethens I" mit Ameisensäure nach H. Fischer und J. Klarer[3]) dargestellt wird, so konnte an Hand der Röntgendiagramme festgestellt werden, daß reines Ätioporphyrin I nur erhalten wird, wenn reines, aus frisch destilliertem Kryptopyrrol gewonnenes Kryptopyrrolmethen I verwendet wird. Wird dagegen das Kryptopyrrolmethen I aus länger gelagertem Kryptopyrrol dargestellt, wobei die Ausbeute schon erheblich sinkt, so resultiert bei nachfolgender Umsetzung zum Ätioporphyrin oft kein reines Ätioporphyrin I, sondern ein Gemisch von Ätioporphyrin I und II (vielleicht auch III und IV). Trotz verschiedener Versuche zur Klärung dieser auffälligen Entstehung eines Isomeren-Gemisches können wir eine befriedigende Erklärung vorerst nicht geben.

Nachdem festgestellt worden war, daß bei der Kondensation des α-Oxymethyl-α′-carboxypyrrols (VIII) das Gemisch der Ätioporphyrine I und II entsteht, wurde versucht, durch Fassung der bei der trockenen Kondensationsmethode auftretenden Nebenprodukte weitere *Aufklärung* über den Reaktionsmechanismus zu erhalten. So hätte z. B. entsprechend dem Reaktionsschema auf S. 168 bei der primären Bildung

[1]) H. Fischer u. A. Treibs, A. **450**, 132 (1926).
[2]) H. Fischer u. J. Klarer, A. **448**, 182 (1926).
[3]) A. **450**, 190 (1926).

des symmetrischen Pyrromethans Formaldehyd auftreten können, denn er muß bei der Abspaltung einer Hydroxyl- und einer Oxymethyl-Gruppe aus je 2 Pyrrolmolekülen gebildet werden. Auch die Entstehung von *Opsopyrrol* wäre denkbar gewesen. Tatsächlich war aber bei der Kondensationsreaktion weder Formaldehyd noch Opsopyrrol nachweisbar. Was den Formaldehyd betrifft, so ist wohl anzunehmen, daß er intermediär gebildet wird, und zwar 2 Mol auf je 2 Pyrromethan-Moleküle, daß er aber bei der Kondensation der Pyrromethane zum Ätioporphyrin II in Form der dabei benötigten beiden Kohlenstoffbrücken wieder einspringt. So braucht im Endzustand auch tatsächlich kein Formaldehyd in freier Form aufzutreten.

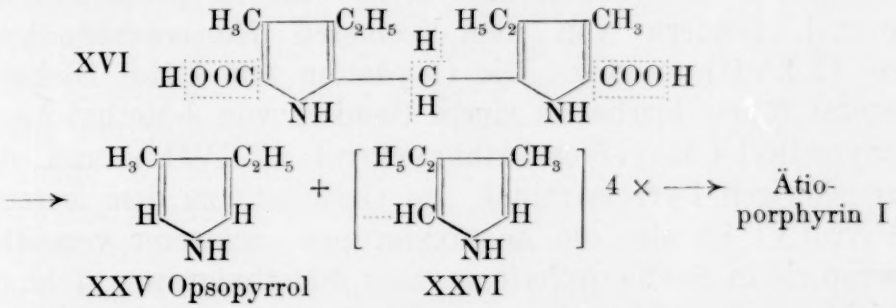
Dagegen wurde festgestellt, daß bei der trockenen Kondensation des α-Oxymethyl-α′-carboxypyrrols (VIII) *Kryptopyrrol* in ziemlicher Menge entsteht. Die Bildung dieses Kryptopyrrols beruht ohne Zweifel darauf, daß bei einem Teil des Ausgangsmaterials die Oxymethylgruppe reduziert wird, und zwar durch das bei der Reaktion intermediär entstehende Porphyrinogen. Während dieses Porphyrinogen dabei in Ätioporphyrin übergeht, wird so Kryptopyrrol-α-carbonsäure gebildet. Diese ist sehr unbeständig und decarboxyliert sich unter den herrschenden Bedingungen sofort zu Kryptopyrrol.

Zum Beweis dafür, daß bei der Kondensationsreaktion Wasserstoff intermediär vorhanden ist, wurde die Reaktion nunmehr unter Zusatz von *Zinkoxyd* vollzogen. Dieses Zinkoxyd wird dabei tatsächlich reduziert. Das entstandene Ätioporphyrin tritt dann unter Einlagerung des gebildeten Zinks restlos als *Ätioporphyrin-Zinkkomplexsalz* auf.

Es war nun noch die Frage zu klären, wie bei der Kondensation des Pyrromethans (XVI) nach H. Fischer und P. Halbig [vgl. S. 169 Anm. 1] die Bildung des Ätioporphyrins I neben dem zu erwartenden Ätioporphyrin II zustande kommt. Daß bereits in dem intermediär entstehenden Porphyrinogen das Gemisch der Isomeren I und II vorliegt, ist sicher. Das Porphyrinogen, das von H. Fischer und P. Halbig durch Erhitzen des Pyrromethans (XVI) mit Eisessig und von uns durch Erhitzen mit Methanol-Bromwasserstoffsäure erhalten wurde,

erwies sich in allen äußeren Eigenschaften — vor allem im Krystallhabitus und im Verhalten beim Schmelzen — als identisch mit dem aus dem α-Oxymethyl-α′-carboxypyrrol (VIII) gewonnenen Porphyrinogen.

Ein Hinweis, wie nun möglicherweise die Entstehung von Ätioporphyrinogen I aus dem symmetrischen Pyrromethan (XVI) vor sich geht, ergibt sich aus der Bildung von *Opsopyrrol*, das von den obengenannten Autoren beim Erhitzen des Pyrromethans in Eisessig nachgewiesen wurde. Nimmt man an, daß beim Erhitzen das Pyrromethan neben der Decarboxylierung teilweise eine Spaltung an der Methylenbrücke im Sinne der folgenden Formulierung erleidet, so ist die Bildung von Opsopyrrol leicht zu erklären. Daneben würde aber noch ein Pyrrolmethin-Radikal auftreten. Dieses könnte sich dann mit seinesgleichen zwanglos zum Ätioporphyrinogen I kondensieren.



XXV Opsopyrrol XXVI

Das so gebildete Porphyrinogen würde dann auch noch den Wasserstoff liefern, der für die Reduktion des „Diketons" gebraucht wird, das von H. Fischer als mögliches Zwischenprodukt bei der Entstehung des Ätioporphyrins II aus dem Pyrromethan (XVI) angenommen wird.

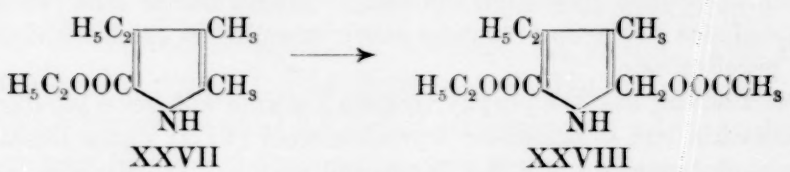
Da bei der Selbstkondensation des α-Oxymethyl-α′-carboxypyrrols (VIII) zum Teil intermediär ebenfalls das Pyrromethan (XVIII) entstehen muß, wie bereits Seite 168 erwogen wurde und durch die Bildung von Ätioporphyrin II bewiesen ist, sollte man auch bei diesem Prozeß Opsopyrrol als Nebenprodukt erwarten. Tatsächlich entsteht hier, wie schon Seite 174 festgestellt wurde, *kein* Opsopyrrol. Zum Unterschied von der Umsetzung des reinen Pyrromethans zum „Ätioporphyrin" tritt bei der Selbstkondensation des Pyrrolcarbinols ja Formaldehyd auf. Dieser Formaldehyd sorgt für den rechtzeitigen Ringschluß des Pyrromethans zum Ätioporphyrinogen II und verhindert somit einen Zerfall des Pyrromethans in Opsopyrrol und Pyrrolradikal. Opsopyrrol tritt also nur beim Erhitzen des reinen Pyrromethans auf. — Damit dürfte eine verhältnismäßig einfache Erklärung für diese etwas kompliziert erscheinenden Vorgänge gegeben sein.

Die Bildung des Ätioporphyrinogens I wurde auf Seite 165 durch die Kondensation von 4 Molekülen Pyrrolcarbinol (VIII) unter Decarboxylierung und Austritt von 4 Mol Wasser formuliert. Im Hinblick auf das

eben Gesagte könnte man natürlich auch hier annehmen, daß zuerst aus dem Pyrrolcarbinol bei der Decarboxylierung auch 1 Mol Wasser abgespalten wird. Es würde dann dasselbe Pyrrolmethin-Radikal (XXVI) entstehen, wie beim symmetrischen Pyrromethan. Wie dort könnte sich auch hier dieses Radikal zum Ätioporphyrinogen I kondensieren. Die Bildung von Opsopyrrol ist hierbei — in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen — nicht möglich. Damit wäre die Entstehung des gleichen Ätioporphyrin-Gemisches sowohl aus dem einkernigen wie aus dem zweikernigen Pyrrolderivat auf das gleiche Reaktionsprinzip zurückgeführt.

5. Oxydation von Hämocarbäthoxypyrrol.

Wenn die Deutung der bisherigen Ergebnisse richtig war, so mußte dasselbe Gemisch von Ätioporphyrin I und II auch erhalten werden, wenn man nicht vom Kryptocarbäthoxypyrrol, sondern von dem isomeren *Hämocarbäthoxypyrrol* (XXVII) ausging. Die Oxydation mit 1 Mol Bleitetraacetat führte hierbei zu einem Gemisch von 3-Methyl-2-acetoxymethyl-4-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (XXVIII) und dem zugehörigen Pyrrolcarbinol. Im Gegensatz zu dem isomeren Pyrrol VI ist also die Acetoxylgruppe schwerer verseifbar, wenn sie in Nachbarschaft zu einer β-Methylgruppe steht und nicht zu einer β-Äthylgruppe. Durch nachträgliches Erhitzen des Gemisches mit Essigsäureanhydrid konnte der reine Acetoxylkörper gewonnen werden. Aus diesem wurde durch Verseifen mit methanolischer Kalilauge die 3-Methyl-2-oxymethyl-4-äthylpyrrol-5-carbonsäure erhalten. Durch trockenes Erhitzen sowie auch durch Erhitzen mit Methanol-Bromwasserstoffsäure wurde auch hierbei das *Gemisch der Ätioporphyrine I und II gebildet*, das in seinem D.-S.-Diagramm mit dem über das Kryptocarbäthoxypyrrol erhaltenen vollkommen übereinstimmt. Die Isolierung des als Zwischenprodukt auftretenden Porphyrinogens gelang bei Anwendung der sauren Kondensationsmethode ebenfalls. Die bisherigen Ergebnisse haben damit eine schöne Bestätigung gefunden.



XXVII XXVIII

II. Koproporphyrin.

1. Koproporphyrin I-tetramethylester.

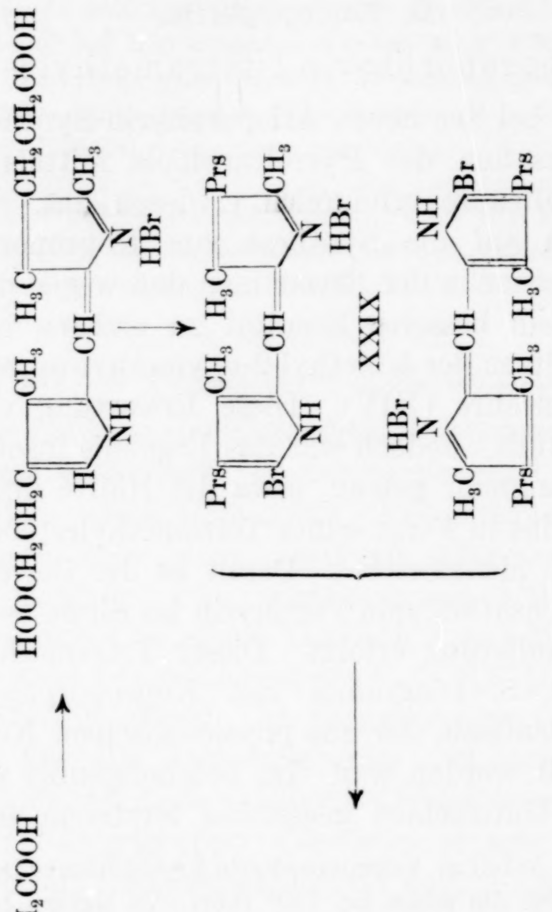
Nachdem bei der neuen Ätioporphyrin-Synthese sich die saure Kondensation des Pyrrolcarbinols mittels Methanol-Bromwasserstoffsäure erfolgreich erwiesen hat, wurde diese Methode auch auf die Synthese von Koproporphyrin angewandt, und zwar in der Erwartung, daß wegen der milderen Bedingungen ein besseres Resultat zu erzielen ist als beim trockenen Erhitzen der 4-Methyl-2-oxymethyl-pyrrol-5-carbonsäure-3-propionsäure (XIV). Diese Erwartung wurde allerdings nicht erfüllt. Jedoch war das Ergebnis insofern interessant, als es nunmehr gelang, etwa die Hälfte des gebildeten Koproporphyrins in Form seines Tetramethylesters als Koproporphyrin I zu identifizieren. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Kondensation zum Porphyrin im Sinne der S. 167 gegebenen Formulierung erfolgt. Dieser Tetramethylester war in seinem D.-S.-Diagramm mit Koproporphyrin I-tetramethylester identisch, der aus physiologischem Koproporphyrin dargestellt worden war. Im Schmelzpunkt war nur ein geringfügiger Unterschied gegenüber letzterem festzustellen.

Der übrige Anteil an Koproporphyrin krystallisierte in schlecht ausgebildeten Nadeln, die schon bei 130° (korr.) zu sintern beginnen. Ein brauchbares Röntgenbeugungsbild wurde nicht erhalten.

2. Koproporphyrin II-tetramethylester.

Da das D.-S.-Diagramm von Koproporphyrin II-tetramethylester noch nicht bekannt war und die Möglichkeit in Betracht gezogen werden mußte, daß es demjenigen von Koproporphyrin I-tetramethylester ähnlich ist, wurde Koproporphyrin II-tetramethylester auf folgendem neuen Wege dargestellt. Durch Kondensation von 3-Methyl-2-formylpyrrol-4-propionsäure (Opsopyrrolcarbonsäure-aldehyd) mit 2,4-Dimethylpyrrol-3-propionsäure (Kryptopyrrolcarbonsäure) wurde 3,3′,5′-Trimethyl-pyrromethen-4,4′-dipropionsäurehydrobromid erhalten, das schon früher auf einem anderen Wege dargestellt worden war[1]). Durch Bromieren wurde das Pyrro-

[1]) H. Fischer u. W. Lamatsch, A. **466**, 172 (1928).



XXIX

XXX

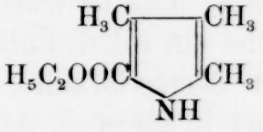
Koproporphyrin II

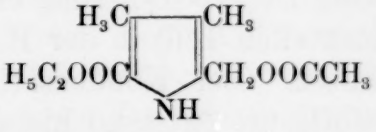
methan in das 5-Brom-3,3′,5′-trimethyl-pyrromethen-4,4′-dipropionsäure-hydrobromid (XXIX) übergeführt. Durch Brenzweinsäure-Schmelze bei 180° wurde das letztere zum Koproporphyrin II kondensiert. Nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure wurde in guter Ausbeute Koproporphyrin II-tetramethylester erhalten (XXX). Sein D.-S.-Diagramm ist deutlich von dem des Koproporphyrin I-tetramethylesters unterschieden.

III. Octamethyl-porphin.

Es war nun interessant zu untersuchen, ob auch andere Pyrrole der Bleitetraacetat-Oxydation zugänglich und über die Carbinole direkt in Porphyrin überführbar sind. So wurde zuerst die Synthese des Octamethyl-porphins angestrebt, also eines Porphyrins mit 8 gleichen β-Substituenten. Da bei diesem Porphyrin keine Isomerie in den β-Stellungen möglich ist, schien es uns auch geeignet, die Erscheinung der Dimorphie die wir beim Ätioporphyrin I (S. 171) beobachtet haben, zu klären. — So wurde das 2,3,4-Trimethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXI) durch Oxydation mit 1 Mol Bleitetraacetat in das 3,4-Dimethyl-2-acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXII) übergeführt. Es ist bemerkenswert, daß die Stabilität der

XXXI





XXXII

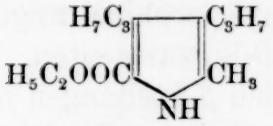
Acetoxylgruppe in diesem Produkt, bei dem die Äthylgruppe des Krypto- oder Hämocarbäthoxypyrrols durch eine Methylgruppe ersetzt ist, weiter erhöht worden ist. Die durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge erhaltene 3,4-Dimethyl-2-oxymethyl-pyrrol-5-carbonsäure ergab nun beim trockenen Erhitzen in guter Ausbeute *Octamethylporphin*. Aus Nitrobenzol wurde es in den skelettartigen Krystallen erhalten, die bei der früheren Synthese nach H. Fischer und B. Walach[1]) beim langsamen Krystallisieren aus Nitrobenzol auftreten. Gleichzeitig über Pyrromethen[1]) dargestelltes Octamethylporphyrin krystallisierte in kleinen, gut ausgebildeten Prismen

[1]) **A. 450,** 164ff. (1926).

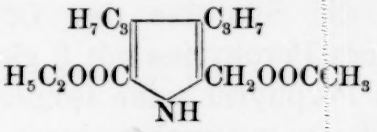
mit abgerundeten Kanten. Schien zwar dieser Unterschied in dem Habitus auf eine Dimorphie zu deuten, so sprachen die Röntgenbeugungsbilder doch für eine völlige Identität der nach beiden Synthesen erhaltenen Octamethylporphine.

IV. Octapropylporphin.

Auch die Synthese des Octapropylporphins konnte nach der neuen Methode durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurde zuerst aus 2-Methyl-3,4-dipropylpyrrol[1]) über die Grignardverbindung mit Chlorameisensäureester das 2-Methyl-3,4-dipropyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXIII) dargestellt, das bisher noch nicht bekannt war. Die Oxydation dieses Pro-



XXXIII



XXXIV

duktes mit 1 Mol Bleitetraacetat ergab dann 3,4-Dipropyl-2-acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXIV). Die Verseifung dieses Pyrrols zur Carbonsäure verläuft anders als bei den bisher beschriebenen Pyrrolcarbinolen. Es scheint bei der Verseifung Decarboxylierung einzutreten, denn es wurde (vgl. experimentellen Teil) in der Hauptsache ein alkali-unlösliches Öl erhalten. Bei Kondensation mit Methylalkohol-Bromwasserstoffsäure entstand hieraus sofort in 20-proc. Ausbeute *Octapropylporphin*. Es ist anzunehmen, daß das Öl 3,4-Dipropyl-2-oxymethylpyrrol darstellt, das sich ebenfalls leicht zum Porphyrin kondensiert. Reindarstellung dieser Substanz war vorerst in Ermangelung weiteren Ausgangsmaterials nicht möglich.

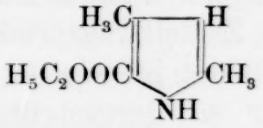
Dieses Octapropylporphin entsprach in seinem Spektrum und im Schmelzpunkt vollkommen den Angaben von H. Fischer, M. Goldschmidt und W. Nüßler[1]), die das Octapropylporphin durch Schmelze eines entsprechenden Pyrromethens dargestellt haben. Eine Dimorphie konnte beim Octapropylporphin ebenfalls nicht beobachtet werden. Das

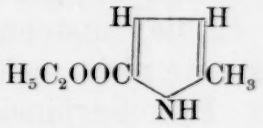
[1]) A. **486**, 46ff. (1931).

Ätioporphyrin I nimmt somit eine Ausnahmestellung ein. Über die Ursache der Dimorphie kann eine befriedigende Erklärung also nicht gegeben werden.

V. Darstellung weiterer Pyrrolcarbinole.

Nachdem die Synthese von Porphyrinen aus einkernigen Pyrrolderivaten mit Alkylgruppen und Propionsäurerest in β-Stellung gelungen war, wurden die Versuche auf β-freie und β,β'-freie Pyrrole ausgedehnt. Es wurde deshalb zunächst 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXV) der Oxydation mit 1 Mol Bleitetraacetat unterworfen. Dabei entstand in glatter Reaktion das 4-Methyl-2-acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVI). Es gelang jedoch nicht, die durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge erhaltene freie Säure nach den üblichen Methoden zum Porphyrin zu kondensieren.

XXXV  [XXXVI: CH_2OCOCH_3]

 XXXVII [XXXVIII: CH_2OCOCH_3]

Von besonderem Interesse war es, die Darstellung des *Porphins* selbst nach der neuen Methode zu versuchen. Die Oxydation von 2-Methyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVII) mit 1 Mol Bleitetraacetat ergab primär 2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVIII). Durch schonende Verseifung desselben mit Natriumbicarbonat unter Zusatz von Aceton wurde 2-Oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol erhalten. Die übliche Verseifung ergab wie beim 4-Methyl-2-oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVI) eine sehr stabile freie Säure. Es gelang auch hier nicht, nach den bisher angewandten Kondensationsmethoden, auch nicht durch Erhitzen im Bombenrohr, das Porphin zu synthetisieren.

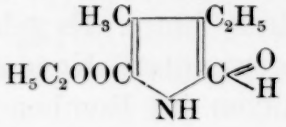
Aus beiden Beispielen geht hervor, daß der Ersatz einer oder beider Alkylgruppen durch Wasserstoff in den β-Stellungen der Pyrrole eine große Haftfestigkeit der α-Carbonsäuregruppe bewirkt. Ohne Zweifel wird diese Haftfestigkeit noch durch die Anwesenheit der α-Oxymethylgruppe verstärkt (vgl. S. 163). Beide Faktoren bewirken so eine völlige Reaktionsträgheit des 2-Oxymethyl-5-carboxypyrrols.

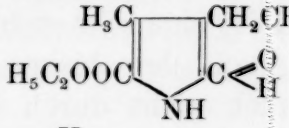
VI. Darstellung von Pyrrolaldehyden mittels Bleitetraacetat.

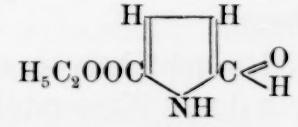
Nachdem erwiesen war, daß Bleitetraacetat die α-Methylgruppe in den verschiedensten Pyrrolderivaten in die Acetoxymethyl- bzw. Oxymethylgruppe überzuführen vermag, wurde versucht, durch Einwirkung von 2 bzw. 3 Mol Bleitetraacetat auch die Umwandlung der α-Methylgruppe in die Formylgruppe bzw. Carboxygruppe zu erreichen.

So wurde auch tatsächlich durch Oxydation von 2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (I) mit 2 Mol Bleitetraacetat in Eisessig das *4-Methyl-3-äthyl-2-formyl-5-carbäthoxypyrrol* (XXXIX) in etwa 80-proc. Ausbeute erhalten. Es zeigte sich hierbei, daß die Eliminierung des zweiten H-Atoms der α-Methylgruppe erheblich schwieriger ist und zur Beschleunigung der Reaktion auf dem siedenden Wasserbad erwärmt werden muß. Das Arbeiten bei höherer Temperatur bewirkt jedoch die Entstehung von Zersetzungsprodukten, so daß die Ausbeute nicht mehr so günstig ist wie bei der Darstellung der Pyrrolcarbinole. Der so dargestellte Pyrrolaldehyd (XXXIX) schmolz bei 90° und zeigte im Mischschmelzpunkt mit auf andere Weise dargestellter[1]) Substanz keine Depression.

Durch Einwirkung von 3 Mol Bleitetraacetat auf Kryptocarbäthoxypyrrol (I) gelang es nicht, die entsprechende Pyrrol-α-carbonsäure darzustellen. Es entstand dabei wieder der Pyrrolaldehyd, jedoch in verminderter Ausbeute. Der größere Teil der Substanz fiel einer weitergehenden Oxydation unter Bildung öliger Produkte anheim. — Für die Darstellung von Pyrrol-α-carbonsäuren durch Oxydation der α-Methylgruppen ist somit Bleitetraacetat nicht geeignet.

XXXIX 

 XL

XLI 

Des weiteren gelang die Überführung von 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure in die *4-Methyl-2-formyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure* (XL)[2]).

[1]) H. Fischer, E. Sturm u. H. Friedrich, A. 461, 272 (1928).
[2]) H. Fischer u. H. Andersag, A. 458, 137 (1927).

Endlich wurde noch versucht, das 2-Methyl-5-carbäthoxypyrrol durch Oxydation mit 2 Mol Bleitetraacetat in das *2-Formyl-5-carbäthoxypyrrol* (XLI) überzuführen, da die Darstellung dieses Pyrrolaldehyds aus dem α-Carbäthoxypyrrol mit HCN-HCl nach T. Reichstein[1]) mit großen Verlusten verbunden ist und mitunter fehlschlägt. Nach Überwindung einiger Schwierigkeiten, die vor allem in der leichten Löslichkeit des Aldehyds und in dem Auftreten öliger Zersetzungsprodukte beruhen, gelang es doch, den Aldehyd zu isolieren. Die Ausbeute ist allerdings noch gering. Neben dem Aldehyd wird regelmäßig eine größere Menge des 2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrols erhalten. Der Schmelzpunkt des Pyrrolaldehyds lag bei 73° entsprechend den Angaben von T. Reichstein. — Die Überführung des 2-Formyl-5-carboxypyrrols, das durch Verseifung des letzteren erhalten wurde, durch Erhitzen mit Kupferpulver[2]) zu einem Porphin-Kupferkomplex gelang leider nicht.

Abschließend sei noch ein interessantes Farbenspiel erwähnt, das man beim Erhitzen der Pyrrolcarbinole bzw. Pyrrol-acetoxymethyl-Derivate mit konz. Schwefelsäure erhält: Erhitzt man eine Spur der betreffenden Substanzen, die sich vom Krypto- bzw. Hämocarbäthoxypyrrol und vom 2,3,4-Trimethyl-5-carbäthoxypyrrol ableiten, mit einigen Kubikzentimetern konz. Schwefelsäure über freier Flamme, so ist ein Farbenspiel von Gelb nach Grün, Blau und wieder nach Gelb bzw. Gelbbraun zu beobachten. Dabei treten charakteristische Absorptionsbanden auf. Dasselbe Farbenspiel erhält man auch mit der symmetrischen Pyrromethandicarbonsäure (XVIII) bzw. ihrem Diäthylester. Letzteres ist nicht weiter auffällig, da ja die Pyrrolcarbinole unter dem Einfluß von Mineralsäuren zu symmetrischen Pyrromethanen kondensieren. — 4-Methyl-2-oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure (XIII) gibt dagegen ein Farbenspiel von Gelb über Schmutziggelb nach Rotviolett, welches nach einigem Aufenthalt in Braun übergeht. Die nicht mit Bleitetraacetat oxydierten Pyrrolderivate ergeben beim Erhitzen mit konz. Schwefelsäure nur Braunfärbung. Man hat so eine einfache Kontrolle zur Hand, ob die Umsetzung mit Bleitetraacetat gelungen ist oder nicht. — Eine Ausnahme macht 2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVIII), das nur Braunfärbung gibt.

Für die Ausführung der zahlreichen Mikroanalysen danken wir Herrn Dozenten Dr. K. Bürger bestens.

---

[1]) Helv. chim. Acta **13**, 354ff. (1930).

[2]) W. Siedel u. G. Peinze, unveröffentlicht.

Ebenso danken wir verbindlichst der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, die dem einen von uns aus der „Carl-Bosch-Stiftung" zur Förderung dieser Arbeiten einen größeren Betrag zur Verfügung gestellt hat.

Versuche.

4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (VII).

In eine Lösung von 5 g Kryptocarbäthoxypyrrol (I) in 150 ccm Eisessig werden unter kräftigem Turbinieren im Verlauf einer halben Stunde 11,35 g Bleitetraacetat (= 1 Mol) eingetragen. Dabei darf die Temperatur 20—25° nicht übersteigen. Es wird so lange gerührt, bis alles Bleitetraacetat gelöst ist und kein Ansteigen der Temperatur mehr erfolgt, was in etwa $^1/_2$—1 Stunde der Fall ist. Durch Verdünnen einer Probe der Reaktionslösung mit Wasser und Ausschütteln mit Chloroform prüft man, ob alles Bleitetraacetat verbraucht ist. Dies ist der Fall, wenn auch nach längerem Stehen keine Braunfärbung durch Bleidioxyd eintritt und sich das Chloroform klar abscheidet. Hierauf wird der Eisessig bei 40—50° i. V. abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform und Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung noch 2—3-mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mehrmals mit Wasser gewaschen, durch Filtrieren getrocknet und eingeengt. Nach einigem Stehen erfolgt Krystallisation. Das Krystallisat wird kurz mit Äther angeteigt und filtriert. Ausbeute 4,85 g. Nach Umkrystallisieren aus Methanol werden feine weiße Nadeln vom Schmelzp. 126—128° (korr., Mikroskop)[1]) erhalten. Vorher schon erfolgt Sublimation in charakteristischen gebogenen und verzweigten Nadeln.

3,178 mg Subst. (bei 30° i. V. getr.): 7,289 mg CO_2, 2,331 mg H_2O. — 5,080 mg Subst.: 0,311 ccm N_2 (27°, 706 mm).

$C_{11}H_{17}O_3N$ (211,1)	Ber.	C 62,53	H 8,10	N 6,63
	Gef.	„ 62,55	„ 8,21	„ 6,46.

Die Oxydation kann auch in Ansätzen bis zu 50 g durchgeführt werden, reines Ausgangsmaterial vorausgesetzt.

[1]) Dies gilt auch für die noch folgenden Schmelzpunktsangaben.

4-Methyl-2-acetoxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (VI).

Reines 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol wird im zugeschmolzenen Reagenzglas mit wenig Essigsäureanhydrid 1 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei erfolgt völlige Lösung. Beim Erkalten tritt Krystallisation von weißen verfilzten Nadeln ein. Sie werden abgesaugt und mit wenig absolutem Äther gewaschen. Schmelzp. 135 bis 136°, dabei teilweise Sublimation in charakteristischen gebogenen und verzweigten Nadeln.

3,505 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 7,964 mg CO_2, 2,429 mg H_2O. — 3,649 mg Subst.: 0,193 ccm N_2 (23°, 715 mm).

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253,1)	Ber.	C 61,64	H 7,55	N 5,53
	Gef.	,, 61,97	,, 7,75	,, 5,74.

4,4'-Dimethyl-3,3'-diäthyl-5,5'-dicarbäthoxypyrromethan (III).

Eine alkoholische Lösung des 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrols wird mit einigen Kubikzentimetern 2 n-Salzsäure versetzt und $^1/_2$ Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten über Äther und Umkrystallisieren werden weiße Nadeln erhalten, die bei 128° schmelzen und im Mischschmelzpunkt mit auf andere Weise dargestelltem Pyrromethan keine Depression ergeben. Zum Unterschied vom Ausgangsmaterial erfolgt beim Schmelzen keine Sublimation.

1,3,6-Trimethyl-2,5-diäthyl-1',6'-dicarbäthoxy-tripyrran-4-propionsäuremethylester (IX).

0,3 g 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol und 0,28 g Opsopyrrolcarbonsäuremethylester werden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die schmutzigviolette Lösung wird nach 12-stündigem Stehen mit Wasser versetzt und, nachdem sich das überschüssige Essigsäureanhydrid umgesetzt hat, die ausgefallene Substanz abgesaugt. Weiße, verfilzte Nadeln, die sich durch Luftoxydation allmählich bräunlich färben. Sie sind leicht löslich in Chloroform, schwerer in Methanol und Äther. Durch Oxydation mit Jod in Methanol wird eine mit Zinkacetat grün fluoreszierende Lösung erhalten. Mit Gmelins Reagens erfolgt sofort Braunfärbung, ebenso mit Bleitetraacetat. Das braune, offenbar amorphe Oxydationsprodukt bildet ein rotes, ebenfalls amorphes Hydrochlorid, welches nicht näher untersucht wurde.

Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert. Schmelzpunkt unscharf zwischen 152 und 163°; bei 52° bereits Gelbfärbung.

3,067 mg Subst. (bei 25° i. V. getr.): 7,597 mg CO_2, 2,296 mg H_2O. — 4,312 mg Subst.: 0,286 ccm N_2 (18°, 711 mm).

$C_{31}H_{43}O_6N_3$ (553,3)	Ber.	C 67,23	H	7,83	N	7,59
	Gef.	„ 67,55	„	8,38	„	7,28.

4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxypyrrol (VIII).

50 g 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol werden mit einer Lösung von 100 g Ätzkali in 700 ccm Methanol 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wird der Methylalkohol möglichst vollständig abdestilliert. Dann wird nach Zugabe von 500 ccm Wasser so lange mit Äther ausgeschüttelt, bis dieser nur noch schwach braun gefärbt ist (4—5-mal). Die freie Säure wird bei 0° durch Eingießen der wäßrigen alkalischen Lösung in 1 Liter 2 n-Salzsäure unter Turbinieren gefällt. Das ausgefallene braune Produkt wird abgesaugt, 2-mal mit Wasser abgedeckt, dann zur Entfernung der Mineralsäurereste mit wenig Natriumacetatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Hierauf wird scharf abgepreßt und auf Tontellern getrocknet. Schmelzp. 155°.

Decarboxylierung der freien Säure und Kondensation zu Ätioporphyrin.

1. *Trockenes Erhitzen*: 1 g trockenes 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxypyrrol wird zwischen 160—170° im Ölbad unter öfterem Umrühren erhitzt, bis keine Dämpfe mehr entweichen. Das dunkle Produkt wird mit Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wird eingeengt und das Chloroform zuletzt mit Methanol verdrängt. Nach dem Erkalten wird das entstandene Ätioporphyrin abgesaugt und aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Ausbeute 0,32 g = 49 Proc. d. Th.

2. *Trockenes Erhitzen mit Kupferbronze*: 1 g trockenes Carboxypyrrol wird nach Verreiben mit 2 g Kupferbronze wie unter 1. decarboxyliert. Es entsteht sofort das Ätioporphyrin-Kupferkomplexsalz, das wie im 1. Versuch gewonnen und gereinigt wird. Ausbeute 0,314 g = 42,6 Proc. d. Th.

3. *Erhitzen mit Methanol-Bromwasserstoffsäure*: 1 g trockenes Carboxypyrrol wird in 50 ccm Methanol mit 1 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 8 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß und Einleiten von Luft erhitzt. Die braune Lösung wird in Chloroform übergeführt, mit Wasser säurefrei gewaschen, trocken filtriert und eingeengt. Die weitere Be-

handlung erfolgt wie bei den vorhergehenden Versuchen. Ausbeute 0,238 g = 36,4 Proc. d. Th.

4. *Porphyrinbildung in Methanol*: Die freie Pyrrolcarbonsäure wird mehrere Tage unter Luftzutritt in Methanol stehengelassen. Das Porphyrin scheidet sich dabei als violette Kruste an der Kolbenwandung ab. Die Ausbeute ist geringer als bei den vorhergehenden Versuchen.

Weitere Beobachtungen: Wird die trockene Pyrrol-carbonsäure sehr langsam im Hochvakuum auf 180° erhitzt, so erfolgt nur geringe Porphyrinbildung, die kaum spektroskopisch feststellbar ist. Es erfolgt auch kein Schmelzen der Substanz, sondern nur Schwarzfärbung. Wird die Pyrrol-carbonsäure dagegen plötzlich auf 180° erhitzt, so tritt Schmelzen der Substanz und gute Porphyrinbildung ein.

Zinkkomplexsalze von Ätioporphyrin I und II.

10 g der Carbonsäure VIII werden mit 2 g Zinkoxyd (= 2 Mol) innig verrieben und in 10 Portionen in Reagenzgläsern im Ölbad 30 Minuten auf 160—170° erhitzt. Dann wird die Reaktionsmasse in Chloroform gelöst und von unverbrauchtem Zinkoxyd abfiltriert. Hierauf wird die Chloroformlösung stark eingeengt und mit Benzol versetzt. Das Gemisch der Zinkkomplexsalze krystallisiert dabei in schönen roten Nadeln aus. Ausbeute 1,6 g.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. $\underbrace{584{,}5—569{,}2}_{576{,}3}$; II. $\underbrace{553{,}6—527{,}2}_{540{,}1}$.

Die Abspaltung des Zinks gelingt sowohl mit Salzsäure wie mit Ätzkali in Methanol.

Nachweis von Kryptopyrrol bei der trockenen Decarboxylierung.

5 g trockene Pyrrol-carbonsäure werden auf einmal im Reagenzglas decarboxyliert. Die dabei entweichenden Dämpfe werden abgesaugt und in Methanol aufgefangen. Die gelbe alkoholische Lösung wird nach Verdünnen mit Wasser mit Äther ausgezogen, dieser mit Wasser gewaschen, trocken filtriert, eingeengt und mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung versetzt. Beim Kühlen und Reiben erfolgt Krystallisation eines gelben Pikrats, das nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 135° schmilzt. Im Mischschmelzpunkt mit Kryptopyrrol-pikrat tritt keine Depression ein.

Isolierung von Ätioporphyrinogen.

1 g der mit Methanol gewaschenen Pyrrolcarbonsäure wird mit 10 ccm Methanol und 1 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wird abgekühlt, die Lösung in Äther gegeben, dieser 1-mal mit Wasser gewaschen, das saure Waschwasser unter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und wieder zu der Ätherlösung zurückgegossen. Es wird dann, falls nach erneutem Durchschütteln der wäßrige Anteil noch sauer reagiert, weiter Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Der Äther wird dann nochmals mit etwas Wasser gewaschen, über wenig Natriumsulfat trocken filtriert und eingeengt. Wenn der größte Teil des Äthers abgedampft ist, werden 3 ccm Methanol zugesetzt. Dann wird der Rest des Äthers abdestilliert. Nun wird rasch von dem schon gebildeten Ätioporphyrin abgesaugt und die Mutterlauge unter Reiben in einer Kältemischung gekühlt. Nach einiger Zeit krystallisiert eine weiße Substanz in gut ausgebildeten, oft gekreuzten Nadeln aus, die sofort abgesaugt und mit Methanol gewaschen werden. Aus der Mutterlauge kann nach weiterem Einengen nochmals ein Krystallisat erhalten werden.

Bei längerem Liegen dieser farblosen Substanz an der Luft erfolgt langsam Dunkelfärbung unter Bildung von Ätioporphyrin. Gibt man die weißen Krystalle in Methanol, so erfolgt in 12 Stunden die Bildung des Ätioporphyrins, das sich in gut ausgebildeten Nadeln an der Wandung des Gefäßes absetzt. Unter dem Mikroskop ist ab 140° Verfärbung von Gelb nach Braun und bei 200° Schwarzfärbung zu beobachten. Kein Schmelzpunkt. Am Deckglas bildet sich ein Sublimat von teilweise sternchenförmig verwachsenen Krystallen und einzelnen gut ausgebildeten, schief abgeschnittenen Stäbchen von Ätioporphyrin.

3′,4,5′-Trimethyl-3,4′-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XIX).

1 g 3-Methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol wird in 1 ccm Eisessig mit 0,9 g 2,4-Dimethyl-3-äthylpyrrol (Kryptopyrrol) versetzt und sofort unter schwacher Kühlung mit 2 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure verrührt. Nach 15 Minuten Stehen erfolgt Krystallisation. Es wird abgesaugt und mit Eisessig-Äther gewaschen. Zur Analyse aus Eisessig unter Zusatz von etwas Bromwasserstoffsäure umkrystallisiert. Braune, in der Durchsicht gelbe Blättchen mit abgerundeten Ecken. Schmelzp. 178 bis 179°.

4,604 mg Subst.: 0,350 ccm N_2 (21°, 719 mm). — 3,746 mg Subst.: 1,006 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{16}H_{22}N_2 \cdot HBr$ (323,1)	Ber.	N 8,67	Br 24,73
	Gef.	„ 8,35	„ 21,46.

5-Brom-3',4,5'-trimethyl-3,4'-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XX).

1 g 2-Brom-3-methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol wird in 1 ccm Eisessig mit 0,7 g Kryptopyrrol verrührt und unter Kühlung mit 2 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Beim Rühren erfolgt in kurzer Zeit Krystallisation. Es wird abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol wird das Pyrromethen in violettroten, beim Umkrystallisieren aus Eisessig in ziegelroten Krystallen erhalten. Zur Analyse wurde aus HBr-haltigem Eisessig umkrystallisiert. Schief abgeschnittene Stäbchen, die bei 216—217° unter Zersetzung schmelzen.

4,031 mg Subst.: 2,01 ccm $^{n}/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{16}H_{22}N_2Br_2$ (402) Ber. Br 39,78 Gef. Br 39,89 .

Perbromid des
5-Brom-3',4,5'-trimethyl-3,4'-diäthyl-pyrromethen-hydrobromids.

1 g des Pyrromethen-hydrobromids XIX wird in 1 ccm Eisessig mit 1,8 ccm einer 40-proc. Brom–Eisessig-Lösung versetzt und 1 Minute auf dem siedenden Wasserbad erhitzt Das so erhaltene Produkt wird abgenutscht und mit Chloroform bei 40° digeriert. Hierauf wird abgesaugt. Auf dem Filter bleibt das Perbromid zurück. Aus siedendem Chloroform umkrystallisiert, violettrote Blättchen vom Schmelzp. 147—148°. Mit Aceton entsteht Bromaceton, mit konz. Schwefelsäure tritt keine Porphyrinbildung ein.

5-Brom-3',4,5'-dimethyl-5'-brommethyl-3,4'-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XXI).

Aus der im vorhergehenden Versuch angefallenen Chloroform-Mutterlauge wird beim Einengen und Stehen der Brommethylkörper in roten Prismen abgeschieden, die bis 300° nicht schmelzen. Mit Aceton entsteht kein Bromaceton. Umkrystallisiert wird aus HBr-haltigem Eisessig. Mit konz. Schwefelsäure erfolgt keine Porphyrinbildung.

Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn das oben beschriebene Perbromid 5 Minuten mit Eisessig gekocht wird. Ebenfalls kein Schmelzpunkt bis 300°. Mit Aceton entsteht kein Bromaceton. Bei Behandlung mit Schwefelsäure jedoch entstand Porphyrin.

Das Pyrromethen XXI und das Perbromid von XX wurden ebenso erhalten bei der Umsetzung von 1 g des Pyrromethen-hydrobromids (XX) in 2 ccm Eisessig mit 0,75 ccm einer 40-proc. Brom–Eisessig-Lösung und 1-minütigem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad.

Ätioporphyrin I.

Die auf diesen verschiedenen Wegen dargestellten Pyrromethen-Gemische wurden getrennt durch Erhitzen mit

Ameisensäure auf dem siedenden Wasserbad zu Ätioporphyrin I kondensiert. Die Ameisensäure wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert. Dann wurde das hierbei ausgeflockte Produkt nochmals mit verdünnter Natronlauge verrieben, abgesaugt und mit Methanol bis zum farblosen Ablauf extrahiert. Der Rückstand wurde hierauf mit Chloroform extrahiert und das Ätioporphyrin aus der eingeengten Chloroform-Lösung mit Methanol zur Krystallisation gebracht. Zur Röntgenanalyse wurde das Ätioporphyrin aus Chloroform–Methanol umkrystallisiert und bei 100°/1 mm getrocknet. Diagramm B.

4,4',5'-Trimethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XXII).

1 g 3-Methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol wird mit 1 ccm Eisessig versetzt und mit 0,9 g 2,3-Dimethyl-4-äthylpyrrol (= Hämopyrrol) und 2 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure verrührt. Nach der bald erfolgten Krystallisation wird abgesaugt und mit Eisessig und Äther gewaschen. Zur Analyse aus Eisessig umkrystallisiert. Hellrote (in der Durchsicht gelbe), teilweise schief abgeschnittene Nadeln oder Blättchen. Bei 181° Sinterung.

4,246 mg Subst.: 0,311 ccm N_2 (21°, 719 mm). — 3,555 mg Subst.: 1,15 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{16}H_{22}N_2HBr$ (323,1)	Ber.	N 8,67	Br 24,73
	Gef.	,, 8,05	,, 25,91.

5-Brom-4,4',5'-trimethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XXIII).

1 g 2-Brom-3-methyl-4-äthyl-5-formylpyrrol wird mit 1 ccm Eisessig und mit 0,7 g Hämopyrrol versetzt und dann mit 2 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure verrührt. Nach kurzer Zeit erfolgt Krystallisation. Die Krystallmasse wird abgesaugt und mit Eisessig–Äther gewaschen. Braune Krystalle mit grünem Oberflächenglanz. Zur Analyse wurde aus Eisessig umkrystallisiert, bei 216° Sinterung, bei 247° Aufblähen.

4,588 mg Subst.: 0,284 ccm N_2 (21°, 723 mm). — 3,805 mg Subst.: 1,90 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{16}H_{22}N_2Br_2$ (402)	Ber.	N 6,97	Br 39,78
	Gef.	,, 6,84	,, 39,91.

Perbromid. 1 g der Verbindung XXII wird in 1 ccm Eisessig mit 1,8 ccm einer 40-proc. Brom–Eisessiglösung versetzt und 1 Minute auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Zur Analyse mit bromhaltigem Chloroform gewaschen. Hellrotes Pulver, bis 300° kein Schmelzpunkt.

4,900 mg Subst. (bei 25° i. V. getr.): 3,48 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$. — 4,658 mg Subst.: 0,211 ccm N_2 (24°, 723 mm).

$C_{16}H_{22}N_2Br_4$ (561,7)	Ber.	N 4,99	Br 56,90
	Gef.	,, 4,95	,, 56,76.

Das Perbromid gibt mit konz. Schwefelsäure kein Porphyrinspektrum. Beim Erhitzen mit Aceton entsteht Bromaceton unter Bildung von XXIII.

5-Brom-4,4'-dimethyl-5'-brommethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethen-hydrobromid (XXIV).

1 g des Perbromids wird mit 2 ccm bromhaltigem Eisessig etwa 5 Minuten über offener Flamme zum Sieden erhitzt. Das beim Abkühlen auskrystallisierte Produkt wird abgesaugt und zur Abtrennung etwa noch vorhandenen Perbromids in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wird vom ungelösten Perbromid abfiltriert und hierauf eingeengt. Der Rückstand wird mit etwas bromwasserstoffhaltigem Eisessig aufgenommen und unter Zusatz von einigen Tropfen Brom–Eisessig-Lösung nochmals etwa 5 Minuten über der Flamme zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und zur Krystallisation erkalten lassen. Zur Analyse wurde nochmals aus Eisessig, der Brom und Bromwasserstoffsäure enthielt, umkrystallisiert. Feine rote Stäbchen, die oft zugespitzt sind. Im Röhrchen erhitzt, werden sie bei 180° dunkel und sintern bei 285° undeutlich. Mit konz. Schwefelsäure geben sie Porphyrinspektrum, mit Aceton erhitzt, wird kein Bromaceton gebildet.

3,578 mg Subst. (bei 25° i. V. getr.): 0,196 ccm N_2 (23°, 721 mm). — 1,613 mg Subst.: 0,98 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{16}H_{21}N_2Br_3$ (480,85)	Ber.	N 5,82	Br 49,86
	Gef.	,, 5,99	,, 48,55.

Das Pyrromethen XXIV und das Perbromid von XXIII wurden ebenso erhalten bei der Umsetzung von 1 g des Pyrromethen-hydrobromids XXIII in 1 ccm Eisessig mit 0,8 ccm einer 40-proc. Brom–Eisessig-Lösung auf dem siedenden Wasserbad.

Ätioporphyrin II.

Das Pyrromethen XXIV wurde durch Erhitzen mit Ameisensäure auf dem siedenden Wasserbad zum Ätioporphyrin II kondensiert. Die Aufarbeitung wurde, wie auf S. 189 für das Ätioporphyrin I beschrieben, vorgenommen. Zur Röntgenaufnahme (Diagramm C) wurde das Ätioporphyrin II aus Chloroform–Methanol umkrystallisiert und bei 100°/1 mm getrocknet.

3-Methyl-2-acetoxymethyl-4-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (XXVIII).

5 g 2,3-Dimethyl-4-äthyl-5-carbäthoxypyrrol werden in 150 ccm Eisessig mit 11,5 g Bleitetraacetat wie das Kryptocarbäthoxypyrrol (S. 184) oxydiert. Ausbeute 3,8 g mit Äther gewaschenes Produkt, welches ein Gemisch des Oxymethyl- und Acetoxymethyl-pyrrols darstellt. Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das reine Acetoxymethyl-pyrrol erhalten. Zur Analyse wurde 1 Stunde im zugeschmolzenen Reagenzglas mit wenig Essigsäureanhydrid erhitzt, nach dem Erkalten und Auskrystallisieren abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Weiße Nadeln vom Schmelzp. 106°, gleichzeitig Sublimation.

4,566 mg Subst. (bei 40° i. V. getr.): 10,259 mg CO_2, 3,079 mg H_2O. — 3,449 mg Subst.: 0,168 ccm N_2 (20°, 707 mm).

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253,5)	Ber.	C 61,64	H 7,54	N 5,53
	Gef.	,, 61,28	,, 7,57	,, 5,28.

3-Methyl-2-oxymethyl-4-äthyl-5-carboxypyrrol.

3,8 g des vorher beschriebenen Pyrrols werden mit 30 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Isolierung der Pyrrol-carbonsäure vgl. Seite 186. Ausbeute 2,3 g trockenes Produkt von hellbrauner Farbe. Schmelzpunkt im Röhrchen bei 135° unter Decarboxylierung.

Kondensation
des 3-Methyl-2-oxymethyl-4-äthyl-5-carboxypyrrols
zum Gemisch der Ätioporphyrine I und II.

a) 1 g trockene Pyrrol-carbonsäure wird im Reagenzglas im Metallbad schnell auf 160—170° erhitzt, bis keine Dämpfe mehr zu beobachten sind. Aufarbeitung mit Chloroform und Methanol vgl. Seite 186. Ausbeute 0,27 g Ätioporphyrin-Gemisch = 41,4 Proc. d. Th.

b) 1 g trockene Pyrrol-carbonsäure wird in 20 ccm Methanol mit 1 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung über Chloroform–Methanol ergibt 0,2 g Ätioporphyrin-Gemisch = 30,5 Proc. d. Th.

Die Isolierung des Ätioporphyrinogen-Gemisches bei der sauren Kondensation konnte, wie auf Seite 188, bei der isomeren α-Oxymethylpyrrolcarbonsäure durchgeführt werden. Es ergab sich völlige Analogie. Das D.-S.-Diagramm des nach den Methoden a und b gewonnenen Gemisches der Ätioporphyrine I und II war identisch mit dem des aus 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxypyrrol erhaltenen Ätioporphyrin-Gemisches (S. 186).

Gemisch der Ätioporphyrine I und II aus 4,4'-Dimethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethan-5,5'-dicarbonsäure.

1 g der oben genannten Pyrromethan-α,α'-dicarbonsäure wird in 20 ccm Methanol mit 2 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 30 Minuten unter Einleiten von Stickstoff unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in Äther gegeben, dieser mit Wasser gewaschen und das Waschwasser unter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird wieder zur Ätherlösung zurückgegossen und erneut durchgeschüttelt. Die Ätherlösung wird dann nochmals mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Dann werden 2 ccm Methanol zugegeben und der Rest des Äthers durch Einleiten eines Stickstoffstromes verdampft. Die Lösung wird rasch in eine Kältemischung filtriert, beim Reiben mit einem Glasstab krystallisiert nach einiger Zeit das Ätioporphyrinogen-Gemisch in farblosen gut ausgebildeten Nadeln aus. Ausbeute etwa 50 mg. Dieses Ätioporphyrinogen besitzt die gleichen Eigenschaften wie das durch Kondensation von 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthylpyrrol-5-carbonsäure mit Methanol–Bromwasserstoffsäure erhaltene farblose Zwischenprodukt.

Das D.-S.-Diagramm (F) des aus dem obigen Ätioporphyrinogen-Gemisches mittels Methanol (vgl. S. 188) erhaltenen Gemisches der Ätioporphyrine I und II ist identisch mit dem Diagramm (E) des Ätioporphyrin-Gemisches, dessen Darstellung auf Seite 186 beschrieben ist.

4-Methyl-2-oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure (XIII).

1 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure (Schmelzpunkt 154°) wird in 100 ccm wasserfreiem Eisessig gelöst. Dann werden unter Turbinieren 1,85 g Bleitetraacetat im Verlaufe von 15 Minuten zugegeben. Die Temperatur darf 25° nicht übersteigen. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie beim Kryptocarbäthoxypyrrol (vgl. S. 184). Die Reaktion kann auch in größeren Ansätzen durchgeführt werden. Ausbeute nahezu quantitativ. Nach Waschen der Substanz mit Äther ist der Schmelzp. 275°. Zur Analyse wurde aus Äther umkrystallisiert, Schmelzpunkt 277—278°.

3,200 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 6,594 mg CO_2, 1,831 mg H_2O. — 2,955 mg Subst.: 0,148 ccm N_2 (25°, 723 mm).

$C_{12}H_{17}O_5N$ (255,1)	Ber.	C 56,45	H 6,70	N 5,49
	Gef.	,, 56,20	,, 6,40	,, 5,46.

Verseifung zur α-Carbonsäure. 1 g 4-Methyl-2-oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure wird mit 20 ccm einer 20-proc. methylalkoholischen Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann mit 10 ccm Wasser versetzt. Nach Einengen der Lösung auf kleines Volumen wird die Säure bei 0° durch Eingießen in 30 ccm 2 n-Salzsäure gefällt. Dann wird abgesaugt,

säurefrei gewaschen und getrocknet. Die Säure zeigt bei langsamem Erhitzen unter dem Mikroskop keinen Schmelzpunkt. Beim Auftragen auf die auf 200° geheizte Platte schmilzt die Säure unter Aufblähen und Porphyrinbildung.

Koproporphyrin I-tetramethylester (XV).

a) 0,6 g 4-Methyl-2-oxymethyl-5-carboxypyrrol-3-propionsäure werden in kleineren Portionen in ein Reagenzglas eingetragen, das sich in einem Metallbad von 240—250° befindet. Nach jeder Portion wird gewartet, bis die Entwicklung von Dämpfen nachgelassen hat. Nach Eintragen der gesamten Substanz wird noch mit einem Glasstab umgerührt, bis keine Dämpfe mehr entweichen. Das braune bis schwarze Reaktionsprodukt wird mit Eisessig so lange ausgekocht, bis kein Porphyrinspektrum mehr zu beobachten ist. Die Eisessig-Extrakte werden in Äther gegossen, dem dann mit Natronlauge unter Neutralisieren des Eisessigs das Porphyrin entzogen wird. Aus der Natronlauge wird das Porphyrin durch vorsichtiges Ansäuern mit Eisessig wieder in Äther getrieben. Zum Schluß wird die Ätherlösung mit einer ganz schwachen Ammoniak-Lösung gewaschen. Nach zweimaligem Trockenfiltrieren wird der Äther abdestilliert und der braunrote, nicht-krystalline Rückstand mit 10-proc. methylalkoholischer Salzsäure verestert. Nach 12-stündigem Stehen wird der Ester in Chloroform übergeführt. Beim Einengen des Chloroforms mit Methanol werden etwa 10 mg braune, gebogene, schlecht ausgebildete Nadeln vom unscharfen Schmelzp. 193—204° erhalten. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol werden feine braune Nadeln erhalten, die bei 194° sintern und bei 240° völlig geschmolzen sind. Im Schmelzpunktsröhrchen erfolgt Sintern bei 188° und Schmelze zwischen 210 und 220°.

b) 3,4 g der unter a) genannten Pyrrol-carbonsäure werden in 100 ccm Methanol mit 10 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die dunkelbraune Lösung in Äther gegossen und diesem das Porphyrin mit 3-proc. Salzsäure entzogen. Durch vorsichtiges Neutralisieren mit Ammoniak wird das Koproporphyrin wieder in Äther getrieben. Nach Waschen mit Wasser und Trocken-

filtrieren wird die Ätherlösung zur Trockne verdampft. Durch 12-stündiges Stehenlassen mit gesättigter methylalkoholischer Salzsäure wird der Kolbenrückstand verestert. Aufarbeitung und Umkrystallisation wie unter a). Ausbeute 45 mg braune Nadeln, die im Schmelzpunktsröhrchen bei 210° zu sintern beginnen und in der Hauptsache bei 235—242° schmelzen. Unter dem Mikroskop erfolgt ab 220° deutliches Sintern und Schmelzen zwischen 240—250°. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol steigt der Schmelzpunkt noch etwas, und zwar beginnen die Nadeln langsam bei 240° zu schmelzen. Die Hauptmenge schmilzt dann schnell zwischen 250—260°. (Reiner Koproporphyrin I-tetramethylester beginnt unter dem Mikroskop bei 244° langsam zu sintern, um bei 256—260° völlig zu schmelzen.) Es liegt also *Koproporphyrin I-tetramethylester* in noch nicht völlig reiner Form vor. Das D.-S.-Diagramm dieser Substanz ist mit dem des auf andere Weise dargestellten Koproporphyrin I-tetramethylesters identisch.

Die Mutterlaugen von der Darstellung des Koproporphyrin I-tetramethylesters enthalten noch eine erhebliche, in Methanol leichter lösliche Menge (etwa die Hälfte der Gesamtausbeute) von Koproporphyrin. Durch Umkrystallisieren aus wenig Methanol werden schlecht ausgebildete Nadeln erhalten, die bei 130° zu sintern beginnen und erst bei 185° (korr. Mikroskop) völlig schmelzen.

3,3',5'-Trimethyl-pyrromethen-4,4'-dipropionsäure-hydrobromid.

1,1 g 3-Methyl-2-formylpyrrol-4-propionsäure (Opsopyrrolcarbonsäurealdehyd) und 1 g 2,4-Dimethylpyrrol-3-propionsäure (Kryptopyrrolcarbonsäure) werden mit Methanol angeteigt und unter Kühlung mit 2 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach kurzem Reiben erfolgt Krystallisation des Pyrromethenhydrobromids. Nach Umkrystallisieren aus Eisessig feine gelbe Nadeln, die sich bei 150—160° dunkel färben und bei 200° unter Zersetzung schmelzen.

3,841 mg Subst.: 0,250 ccm N_2 (21°, 719 mm). — 2,643 mg Subst.: 0,783 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{18}H_{22}O_4N_2 \cdot HBr$ (411,11)	Ber.	N 6,81	Br 19,46
	Gef.	„ 7,15	„ 23,68.

5-Brom-3,3',5'-trimethylpyrromethen-4,4'-dipropionsäure-hydrobromid (XXIX).

2,4 g des vorher beschriebenen Pyrromethen-hydrobromids werden in Eisessig aufgeschlämmt und mit 3,4 ccm einer 40-proc. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Nach kurzem Rühren erfolgt Krystallisation. Es wird abgesaugt und mit Eisessig und Äther gewaschen. Zur Analyse aus Eisessig umkrystallisiert. Rote Prismen, die bei 219—220° nach vorheriger Dunkelfärbung sintern.

4,471 mg Subst.: 1,75 ccm $^{n}/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{18}H_{22}O_4N_2Br_2$ (490) Ber. Br 32,62 Gef. Br 31,25.

Koproporphyrin II-tetramethylester (XXX).

2 g des Brompyrromethens werden mit 4 g Brenzweinsäure in 3 Portionen in Reagenzgläsern 20—20 Minuten im Ölbad auf 180° erhitzt. Dann wird der Reagenzglasinhalt mit heißem Wasser gelöst. Aus der wäßrigen Lösung wird das Reaktionsprodukt mit Natriumacetat gefällt und abfiltriert. Der Filterrückstand wird nun mit n-Natronlauge gelöst. Die Lösung wird filtriert und mit Eisessig neutralisiert. Die ausgeschiedenen Flocken werden abfiltriert, auf dem Filter getrocknet und mit gesättigter methylalkoholischer Salzsäure verestert. Nach Überführen in Chloroform, Auswaschen der Chloroformlösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser wird trockenfiltriert, eingeengt und schließlich das Porphyrin mit Methanol gefällt. Ausbeute 300 mg. Der Ester krystallisiert in gut ausgebildeten schief abgeschnittenen Blättchen, die bei 280° sintern und bei 292° völlig schmelzen. Die D.-S.-Aufnahme ist deutlich verschieden von der des Koproporphyrin I-tetramethylesters.

3,4-Dimethyl-2-acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXII).

5 g 2,3,4-Trimethyl-5-carbäthoxypyrrol werden in 150 ccm Eisessig mit 12,25 g Bleitetraacetat (= 1 Mol) wie auf Seite 184 beschrieben, oxydiert. Aufarbeitung ebenfalls wie dort. Ausbeute 4,2 g mit Äther gewaschenes Produkt. Das Acetoxymethylpyrrol krystallisiert in farblosen verfilzten Nadeln vom Schmelzp. 132°, Sublimation in haarförmig gebogenen und verzweigten Gebilden. Zur Analyse aus Äther umkrystallisiert.

4,082 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 8,982 mg CO_2, 2,510 mg H_2O. — 4,801 mg Subst.: 0,245 ccm N_2 (19°, 717 mm).

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,1)	Ber.	C 60,25	H 7,16	N 5,86
	Gef.	,, 60,01	,, 6,88	,, 5,63.

Verseifung. 7 g der vorher beschriebenen Substanz werden mit 40 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird bei 0° die Pyrrolcarbonsäure mit 2 n-Salzsäure gefällt. Ausbeute 3,5 g braune Carbonsäure, die im Röhrchen bei etwa 135° unter Decarboxylierung schmilzt.

Octamethyl-porphin.

3 g der Carbonsäure werden wie üblich (S. 186) bei 160—170° trocken erhitzt, bis keine Dämpfe mehr entweichen. Der entstandene braune Lack wird fein gepulvert und mit Methanol extrahiert, bis dieses farblos abläuft. Hierauf wird das Porphyrin mit Nitrobenzol extrahiert. Nach Einengen des Nitrobenzols werden 0,87 g (= 46,5 Proc. d. Th.) ziemlich reines Octamethyl-porphin mit violettem Oberflächenglanz erhalten.

Zur Röntgenaufnahme wurde 2-mal mit Nitrobenzol extrahiert. Das D.-S.-Diagramm der skelettartig ausgebildeten Krystalle war identisch mit einer D.-S.-Aufnahme von Octamethyl-porphin, welches über das entsprechende Pyrromethen dargestellt worden war. Das aus dem Pyrromethen erhaltene Octamethyl-porphyrin krystallisierte in gut ausgebildeten Prismen mit abgerundeten Kanten.

2-Methyl-3,4-dipropyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXIII).

Zu einer Grignardlösung aus 1,45 g Magnesium und 6,5 g Bromäthyl läßt man eine ätherische Lösung von 10 g 2-Methyl-3,4-dipropylpyrrol unter Schütteln zutropfen. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wird eine ätherische Lösung von 6,5 g Chlorkohlensäureester zugesetzt. Nach weiterem kurzen Erwärmen wird, wie üblich, mit Ammoniumchloridlösung zersetzt und über Äther aufgearbeitet. Reinigung des Carbäthoxypyrrols durch Sublimation bei 80°/1 mm. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 99—101°.

4,176 mg Subst.: 10,947 mg CO_2, 3,644 mg H_2O. — 3,932 mg Subst.: 0,215 ccm N_2 (20°, 716 mm).

$C_{14}H_{23}O_2N$ (237,2)	Ber.	C 70,83	H 9,78	N 5,90
	Gef.	,, 71,49	,, 9,76	,, 6,00.

3,4-Dipropyl-2-acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXIV).

Zu einer Lösung von 1,5 g des vorher beschriebenen Pyrrols in 50 ccm Eisessig läßt man bei Raumtemperatur unter kräftigem Turbinieren eine Lösung von 2,8 g Bleitetraacetat (= 1 Mol) in Eisessig langsam zutropfen. Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt wie üblich (vgl. S. 184) durch Überführung in Chloroform. Die gewaschene und trocken filtrierte Chloroformlösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt und 12 Stunden zur Krystallisation stehen gelassen. Ausbeute 1,5 g mit Äther gewaschenes Produkt vom Schmelzp. 97°. Keine Sublimation. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkrystallisiert.

3,860 mg Subst. (bei 30° i. V. getr.): 9,256 mg CO_2, 3,000 mg H_2O. — 4,172 mg Subst.: 0,192 ccm N_2 (25°, 727 mm).

$C_{16}H_{25}O_4N$ (295,2)	Ber.	C 65,04	H 8,54	N 4,74
	Gef.	,, 65,40	,, 8,70	,, 5,04.

Octapropylporphin.

1,3 g des Pyrrols XXXIV werden 2 Stunden mit 10 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge unter Rückfluß erhitzt. Dann wird der größte Teil des Methanols abdestilliert und zum Rückstand 10 ccm Wasser hinzugegeben. Die alkoholische wäßrige Lösung bleibt hierbei ganz klar. Aus ihr kann nur eine geringe Menge freie Säure (etwa 10 mg) gewonnen werden. Über der alkalischen Lösung scheidet sich ein dunkles Öl ab. Dieses wird abgetrennt und in 100 ccm Methanol mit 10 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 5 Stunden unter Rückfluß und Hindurchleiten von Luft zum Sieden erhitzt. Die dunkle Lösung wird mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mehrmals mit Wasser gewaschen, trocken filtriert und auf ein kleines Volumen eingeengt. Schließlich wird das Chloroform durch Methanol verdrängt. Dabei krystallisieren etwa 190 mg (= 23 Proc. d. Th.) reines Oktapropylporphin aus. Das Porphyrin beginnt bei 280° zu sintern, bei 290° erfolgt schnelles Schmelzen, wobei unter dem Mikroskop Sublimation in kleinen Nadeln erfolgt. Das Spektrum des Porphyrins in Chloroform–Äther stimmt mit dem in der Literatur[1]) angegebenen überein.

4-Methyl-2-acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVI).

Zu einer Lösung von 1 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol werden 1,5 g Bleitetraacetat unter kräftigem Turbinieren allmählich zugegeben. Die Temperatur soll nicht über 20° steigen. Nach weiterem 30-minütigem Rühren wird der Eisessig abdestilliert und der Rückstand wie üblich (vgl. S. 184) über Chloroform aufgearbeitet. Farblose Nadeln mit dem Schmelzpunkt 110—112° (Sublimation). Zur Analyse wurde bei 110°/1 mm sublimiert.

4,513 mg Subst. (bei 25° i. V. getr.): 9,737 mg CO_2, 2,756 mg H_2O. — 3,952 mg Subst.: 0,231 ccm N_2 (18°, 709 mm).

$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,1)	Ber.	C 58,64	H 6,71	N 6,20
	Gef.	„ 58,84	„ 6,83	„ 6,40.

Die durch Verseifen mit methylalkoholischer Kalilauge dargestellte freie Pyrrol-carbonsäure gibt weder nach den bisherigen Kondensationsmethoden Porphyrin, noch beim Erhitzen auf höhere Temperatur in Eisessig im Bombenrohr.

2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXVIII).

Eine Lösung von 5 g 2-Methyl-5-carbäthoxypyrrol in 250 ccm Eisessig wird unter Turbinieren mit 14,5 g Bleitetraacetat allmählich versetzt. Man rührt 15 Minuten ohne Erwärmen weiter und steigert dann die Temperatur auf dem Wasserbad innerhalb von 45 Minuten auf 90° unter weiterem Turbinieren. Nach Absaugen und Aufarbeitung des

[1]) H. Fischer, M. Goldschmidt u. W. Nüßler, A. **486**, 46 (1931).

braunen Rückstandes in der üblichen Weise (S. 184) über Chloroform, Trockenfiltrieren und Einengen der Chloroformlösung, läßt man 12 Stunden zur Krystallisation stehen. Der ölige Begleiter wird soweit wie möglich abgesaugt und der Rückstand mit niedrig siedendem Ligroin extrahiert. Das Acetoxylpyrrol krystallisiert nach einigem Stehen aus. Durch Einengen der Mutterlauge wird noch weiteres, allerdings weniger reines Produkt erhalten. Zur weiteren Reinigung kann aus Petroläther umkrystallisiert werden. Zur Analyse bei 95°/1 mm sublimiert, farblose Krystalle vom Schmelzp. 98—99°. Vorher erfolgt Sublimation in charakteristischen gebogenen und verzweigten Gebilden.

3,524 mg Subst.: 7,371 mg CO_2, 1,958 mg H_2O. — 4,501 mg Subst.: 0,279 ccm N_2 (22°, 705 mm).

$C_{10}H_{13}O_4N$ (211,1)	Ber.	C 56,85	H 6,21	N 6,63
	Gef.	,, 57,05	,, 6,22	,, 6,65.

2-Oxymethyl-5-carbäthoxypyrrol.

2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol wird in 5-proc. Natriumbicarbonatlösung unter Zusatz von etwas Aceton gelöst und auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis mit fortschreitendem Verdampfen des Acetons die Temperatur auf 80° gestiegen ist. Nach Neutralisation mit Essigsäure (schwach basische Reaktion gegen Lackmus) wird im Kutscher-Steudel-Apparat mit Äther extrahiert. Nach Umkrystallisieren aus Petroläther farblose Krystalle, die bei längerem Stehen an der Luft sich nach Braun verfärben. Schmelzp. 83—84°, keine Sublimation. Zur Analyse wurde mehrmals aus viel Petroläther umkrystallisiert.

3,695 mg Subst. (bei 25° i. V. getr.): 7,768 mg CO_2, 2,271 mg H_2O. — 3,469 mg Subst.: 0,261 ccm N_2 (23°, 721 mm).

$C_8H_{11}O_3N$ (169,1)	Ber.	C 56,77	H 6,56	N 8,28
	Gef.	,, 57,34	,, 6,87	,, 8,23.

Rückverwandlung in die Acetylverbindung: Das Pyrrolcarbinol wird mit wenig Essigsäureanhydrid im siedenden Wasserbad zur Lösung gebracht. Beim Erkalten erfolgt Krystallisation in farblosen verfilzten Nadeln, die nach Waschen mit Petroläther bei 98—99° schmelzen.

2-Oxymethylpyrrol-5-carbonsäure.

2 g 2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol werden in 5 ccm Natronlauge unter Zusatz von Methylalkohol (10 : 1) gelöst und dann auf dem siedenden Wasserbad unter gleichzeitigem Abdampfen des Alkohols erhitzt. Die braune Lösung wird mit Äther durchgeschüttelt und nach Abtrennung desselben zur Entfernung von gelöstem Äther nochmals kurz erwärmt. Durch Eingießen in 5 ccm 2 n-Salzsäure bei 0° wird die Pyrrolcarbonsäure gefällt. Sie stellt ein braunes Pulver dar, das bis 300° nicht schmilzt.

Versuche, die freie Pyrrolcarbonsäure durch trockenes Erhitzen bzw. durch Erhitzen mit Kupferpulver, ferner mit Methanol–Bromwasserstoffsäure zum Porphin zu kondensieren, schlugen fehl. Ebenso gelang es nicht, durch Erhitzen der Substanz im Bombenrohr auf 180° mit Methanol–Bromwasserstoffsäure, sowie mit Eisessig und Ameisensäure die Kondensation zu erzwingen. Es wurden immer nur schwarze Zersetzungsprodukte erhalten.

4-Methyl-3-äthyl-2-formyl-5-carbäthoxypyrrol (XXXIX).

5 g Kryptocarbäthoxypyrrol werden zuerst, wie auf S. 184 beschrieben, mit 11,35 g Bleitetraacetat (= 1 Mol) oxydiert. Sobald alles Bleitetraacetat verbraucht ist, werden nochmals 11,35 g Bleitetraacetat eingetragen. Nun wird unter Turbinieren 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis alles Bleitetraacetat umgesetzt ist, worauf von Zeit zu Zeit geprüft wird. Dann wird der Eisessig abgesaugt und der Pyrrolaldehyd wie das entsprechende Pyrrolcarbinol in Chloroform übergeführt. Ausbeute 4,5 g Rohprodukt. Zur weiteren Reinigung wird aus heißem Wasser umkrystallisiert. Schmelzp. 90°. Der Mischschmelzpunkt mit auf andere Weise dargestelltem Pyrrolaldehyd zeigt keine Depression.

4-Methyl-2-formyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure (XL).

Eine Lösung von 1 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure in 100 ccm Eisessig wird in 2 Anteilen mit je 1,85 g Bleitetraacetat (wie zuvor angegeben) oxydiert. Nach Abdampfen des Eisessigs, Überführen in Chloroform und Einengen der Chloroformlösung wird nach einigem Stehen der Aldehyd in gallertartiger Form erhalten. Die weitere Reinigung erfolgt nach der Methode von H. Fischer und E. Wiedemann[1]) über Benzol und Umkrystallisieren aus heißem Wasser. Schmelzpunkt 173°.

2-Formyl-5-carbäthoxypyrrol (XLI).

In eine Lösung von 1 g 2-Methyl-5-carbäthoxypyrrol in 100 ccm Eisessig werden bei Raumtemperatur unter Turbinieren 5,8 g möglichst frisches Bleitetraacetat eingetragen. Dann wird unter weiterem Turbinieren 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, das langsam zum Sieden gebracht wird. Hierauf wird noch eine weitere Stunde ohne Turbinieren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Eisessig wird dann i. V. bei 40—50° zum größten Teil abdestilliert. Es muß so lange erhitzt werden, bis kein Bleitetraacetat mehr nachzuweisen ist. Dann wird der Rest des

[1]) A. **458**, 137 (1927).

Eisessigs bei möglichst niedriger Temperatur abgesaugt. Der braune Rückstand wird mit Wasser und Chloroform behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird die Chloroformlösung eingeengt, zuletzt i. V. Das zurückbleibende braune Öl wird mit etwas Äther versetzt und mehrere Tage zur Krystallisation stehen gelassen. Der Krystallbrei wird durch Absaugen von dem vorhandenen dunklen Öl getrennt und mit Petroläther extrahiert. Aus dem Petroläther krystallisiert beim Erkalten zuerst das 2-Acetoxymethyl-5-carbäthoxypyrrol in schönen Drusen aus. Aus der Mutterlauge wird bei weiterem Einengen i. V. der Pyrrolaldehyd erhalten, der zur Reinigung aus Petroläther umkrystallisiert wird. Der Schmelzpunkt des reinen Aldehyds liegt bei 74—75°. Befriedigende Analysendaten konnten nicht erhalten werden.

Über Di-opsopyrro-chinon;

von *Walter Siedel* und *Fritz Winkler.*

Nachdem festgestellt worden war[1]), daß α-ständige Methylgruppen in Pyrrolen in bestimmten Fällen mittels Bleitetraacetat in Oxymethyl- und Formylgruppen übergeführt werden können, wurde die Einwirkung von Bleitetraacetat auf *Oxy-kryptopyrrol* (I) untersucht, und zwar in der Absicht, auf einem einfachen Wege zum Oxy-opsopyrrol-aldehyd und damit zu einer neuen Synthese der Neoxanthobilirubinsäure[2]) zu gelangen.

Bei der Umsetzung von 1 Mol Oxy-kryptopyrrol[3]) mit 2 Mol Bleitetraacetat in Eisessig bei 100° entstand jedoch der gewünschte Pyrrolaldehyd nicht. Es wurde statt dessen ein zähes Öl erhalten, aus dem nach 24-stündigem Stehen eine farblose Substanz auskrystallisierte. Die Analysendaten dieses Produktes sprachen eindeutig für die Zusammensetzung $C_{14}H_{17}O_7N$. Dieser Zusammensetzung entspricht die Konstitutionsformel II. Es liegt also ein *4-Methyl-2-triacetoxymethyl-3-äthylpyrrolenon*-(5) vor oder kürzer ein Triacetoxy-kryptopyrrolenon. Wie die Formel zeigt, ist bei

[1]) Vgl. vorstehende Veröffentlichung.

[2]) W. Siedel u. H. Fischer, H. **214**, 145 (1933).

[3]) H. Fischer, T. Yoshioka u. P. Hartmann, H. **212**, 146 (1932).

der Einwirkung des Bleitetraacetats auch eine Dehydrierung der Oxy- und der Iminogruppe eingetreten, wie sie schon früher bei der Bromierung des Oxy-kryptopyrrols festgestellt wurde[1]). Bemerkenswert an dem neuen Produkt

ist, daß die drei Acetoxylgruppen sämtlich an dem einen C-Atom in α-Stellung sitzen. Es wäre zu erwarten gewesen, daß eine derartige Struktur unstabil ist und daß leicht (schon bei Behandlung mit Wasser) Verseifung zur α-Carboxylgruppe eintritt. Es war auch auffällig, daß die Substanz bei Anwendung von 3 Mol Bleitetraacetat auf 1 Mol Oxy-kryptopyrrol nie gefaßt werden konnte. Es wurde aber beobachtet, daß bei stärkerer Oxydation leicht Ringspaltung eintritt. Bei Anwendung von 2 Mol Bleitetraacetat ist eben das Optimum in der Umsetzung erreicht.

Daß nun tatsächlich alle drei H-Atome der α-Methylgruppe durch die Acetoxylreste ersetzt sind, konnte durch Titration mit Natronlauge nachgewiesen werden. Theoretisch mußten dabei 4 Mol Natronlauge auf 1 Mol Pyrrolenon verbraucht werden, und zwar 3 Mol für die Verseifung der drei Acetoxylreste und 1 Mol für die Neutralisation der dabei entstehenden α-Carboxygruppe. Tatsächlich wurden auch genau 4 Mol Natronlauge benötigt.

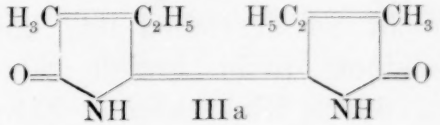
Die freie Pyrrolenon-α-carbonsäure konnte jedoch nicht isoliert werden. An ihrer Stelle entstand — allerdings in geringer Menge — eine *gelbe Substanz*. Diese Substanz erwies sich in den meisten organischen Lösungsmitteln als unlöslich, ausgenommen in Eisessig. So konnte sie aus Eisessig–Methanol umkrystallisiert werden. Bis 300° konnte bei den gelben Krystallen keine Schmelze beobachtet werden, dagegen läßt sich die Substanz bei 1 mm Hg und 225° unzersetzt sublimieren.

Es war nun überraschend, daß wir diese gelbe Substanz auf einem völlig andersartigen Wege nochmals er-

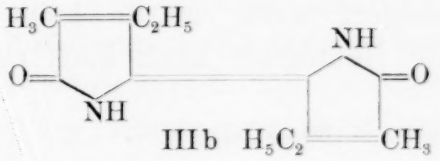
[1]) H. Fischer, T. Yoshioka u. P. Hartmann, H. **212**, 146 (1932)

hielten. Wie in der ersten Mitteilung beschrieben ist, wurde durch Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren auf eine methanolische Lösung von 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxypyrrol (vgl. S. 144) in intramolekular gekoppelter Reaktion ein 5-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol erhalten. Nach der Destillation dieses Pyrrols trat beim Stehen regelmäßig die Abscheidung eines krystallisierten gelben Körpers ein. Dieser gelbe Farbstoff erwies sich nun in allen Eigenschaften als identisch mit dem aus dem Triacetoxy-pyrrolenon erhaltenen Produkt. Auch die Debye-Scherrer-Diagramme stimmten vollkommen überein. Damit war jeder Zweifel an der Identität der beiden Verbindungen beseitigt.

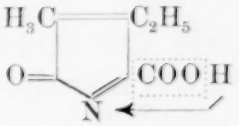
Was nun die Konstitution dieser gelben Substanz betrifft, so war von Anfang an klar, daß ein einkerniges Pyrrolderivat in ihr nicht vorliegen konnte. Die gelbe Farbe konnte nur durch ein System mehrerer konjugierter Doppelbindungen bedingt sein. Die Analyse ergab als Zusammensetzung $(C_7H_9ON)_X$. Die Methoxylbestimmung war negativ. Die Molekulargewichtsbestimmung nach Suchardа-Bobransky ergab als Mittelwert aus drei Bestimmungen 253,4. Das heißt, daß in der gelben Verbindung zwei Pyrrolkerne vorhanden sind und die Bruttoformel $C_{14}H_{18}O_2N_2$ (Mol.-Gew. 246,1) lautet. Da eine Formulierung als Pyrromethen auf Grund der Analyse sowie der Eigenschaften und der Entstehungsweise nicht in Frage kommt, muß in dem gelben Farbstoff ein Dipyrro-chinon oder genauer (unter Berücksichtigung der β-Substitution) ein *Di-opsopyrro-chinon* von der Struktur IIIa oder IIIb vorliegen. Diese Strukturformel wird auch der Farbe der neuen Substanz gerecht. War die Formulierung richtig,



IIIa



IIIb



IV

dann mußte bei Reduktion mit 1 H_2 der Farbcharakter verschwinden. Tatsächlich trat auch bei der katalytischen Hydrierung mit Platinschwarz Entfärbung ein, und zwar bereits bei der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff. Bei der großen Beständigkeit des Maleinimid-Gerüstes muß man annehmen, daß die Reduktion wahrscheinlich an der die beiden Kerne verbindenden Doppelbindung angreift. Damit ist die fortlaufende Konjugation der Doppelbindungen unterbrochen. — Oxydation des Di-opsopyrro-chinons mit Salpetersäure führte, wie erwartet, zum Methyl-äthyl-maleinimid.

War somit bewiesen, daß in der gelben Substanz eine Verbindung von der Konstitution eines Di-opsopyrro-chinons vorliegt, so war nun noch die Frage zu entscheiden, welche der beiden Strukturformeln, IIIa oder IIIb, ihr zukommt. Der Aufbau der Substanz im Modell zeigte, daß für ein derartiges Di-pyrro-chinon nur die Struktur IIIb möglich ist, bei der also die beiden Maleinimidringe in „*trans*"-Stellung stehen. Die „*cis*"-Form ist modellmäßig infolge der sterischen Behinderung durch die beiden β-Äthylgruppen nicht konstruierbar.

Das Di-opsopyrro-chinon stellt ein Analogon zum *Dipheno-chinon*-(4,4')[1]) dar. Tatsächlich gleichen sich die beiden Verbindungen auch in vielen Eigenschaften, so vor allem in der Farbe und der Löslichkeit. Während das Dipheno-chinon jedoch in zwei Formen, in goldgelben und in rotbraunen Nadeln krystallisiert, tritt das Di-opsopyrro-chinon nur in gelben Nadeln auf. Übereinstimmend zeigen beide Verbindungen keine Absorption im sichtbaren Licht. Im Gegensatz zum Dipheno-chinon ist das Di-opsopyrro-chinon gegen Alkalien, Säuren und Wasser stabil. Auch ist es wesentlich hitzebeständiger. Eine Chinhydron-Bildung, die beim Dipheno-chinon leicht zu erreichen ist, konnte bisher beim Di-opsopyrro-chinon nicht erzielt werden. Während das Dipheno-chinon durch Zinkstaub in Eisessig zum 4,4'-Dioxydiphenyl reduziert wird, wurde beim Di-opsopyrro-chinon, obwohl die Reduktion auch Entfärbung

[1]) R. Willstätter u. L. Kalb, B. **38**, 1232 (1905).

bewirkt, ein entsprechendes Dioxy-Derivat bisher nicht erhalten. Dies scheint wieder mit der großen Stabilität der Maleinimid-Struktur zusammenzuhängen.

War so die Konstitution des gelben Farbstoffes geklärt, so blieb noch die Frage nach dem *Bildungs-Mechanismus* zu beantworten. Was die Entstehung des Di-opsopyrro-chinons aus dem Pyrrolenon (II) betrifft, so ist sie leicht zu formulieren: Die bei der Verseifung des Triacetoxy-pyrrolenons mit Natronlauge entstehende Pyrrolencarbonsäure (IV) ist unbeständig oder nicht existenzfähig. Es tritt dabei Decarboxylierung ein und Stabilisierung durch Zusammenlagern zweier Kerne. Der Wasserstoff der Carboxylgruppe wandert an den Stickstoff, wodurch die Maleinimid-Struktur der einzelnen Kerne zustande kommt. Es durfte erwartet werden, daß die Zusammenlagerung der zwei Kerne nicht stattfindet, wenn man bei der Verseifung des Triacetoxy-pyrrolenons dafür sorgt, daß aktiver Sauerstoff vorhanden ist. Tatsächlich tritt bei Anwesenheit von H_2O_2 bei der Verseifung das Di-opsopyrro-chinon auch nicht auf. Das intermediär gebildete Radikal wird dann eben von dem vorhandenen Sauerstoff abgefangen und es resultiert nur Methyl-äthyl-maleinimid.

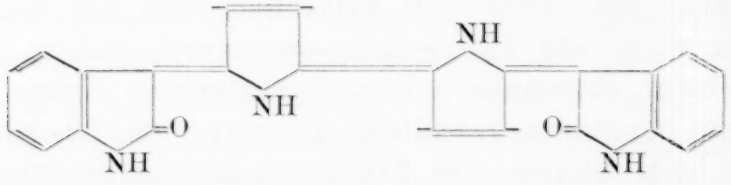
Wesentlich schwieriger ist eine Erklärung für die Entstehung des Di-opsopyrro-chinons aus dem Iso-methoxy-opsopyrrol (S. 145) zu geben. Es wurde beobachtet, daß die Abscheidung der gelben Substanz aus dem destillierten Iso-methoxy-opsopyrrol nur immer auf eine kleine Menge beschränkt ist. Dies ließ vermuten, daß als Ausgangsprodukt nicht das Iso-methoxy-opsopyrrol selbst, sondern eine schwer abtrennbare Begleitsubstanz in Frage kommt. Da eine besonders reichliche Bildung von Di-opsopyrro-chinon beim Stehen von 2-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol in Äther eintrat, konnte auch der Peroxyd-Gehalt des Äthers bei dem Prozeß eine Rolle spielen. Durch mehrere Versuche wurde diese Vermutung auch bestätigt. So wurde unter gleichen Bedingungen aus frisch dargestelltem Iso-methoxy-opsopyrrol mit peroxydhaltigem Äther das Di-opsopyrro-chinon in einem Drittel der Zeit erhalten, in

der es im Parallelversuch mit peroxydfreiem Äther entstand. Das aus diesen Ätherlösungen zurückgewonnene Iso-methoxy-opsopyrrol schied beim Stehen kein neues Di-opsopyrro-chinon mehr aus. Damit war bewiesen, daß die Bildung des Di-opsopyrro-chinons auf der oxydativen Umwandlung einer Substanz beruht, die gleichzeitig mit dem Iso-methoxy-opsopyrrol entsteht und von diesem durch Destillation nicht vollständig abgetrennt werden kann. Welcher Art dieser Begleitkörper ist, läßt sich nur schwer angeben. Als Nebenprodukt bei der Gewinnung des Iso-methoxy-opsopyrrols wurde immer ein höhersiedendes Öl erhalten, dessen Analyse (vgl. S. 153) für ein α, α'-Dioxy-opsopyrrol spricht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Di-opsopyrro-chinon aus diesem Nebenprodukt entsteht.

Wie die Röntgenbeugungsbilder zeigen, sind die auf beiden Wegen erhaltenen Di-opsopyrro-chinone identisch. Während bei der Verseifung des Triacetoxy-kryptopyrrolenons nur das Di-opsopyrro-chinon von der Konstitution IIIb gebildet werden kann, könnte man annehmen, daß bei der 2. Gewinnungsmethode auch ein in der Anordnung der β-Substituenten isomeres Produkt entsteht. Da ein Isomeres jedoch nicht beobachtet wurde, muß man die Konstitution IIIb als stark bevorzugt betrachten.

Das Di-opsopyrro-chinon ist nun insofern interessant, als es in naher Beziehung zum *Pyrrolblau* steht, dessen Konstitution von W. Steinkopf und H. Wilhelm[1]) in neuester Zeit als die eines *Pyrrol-indophenins* (V) aufgeklärt

V

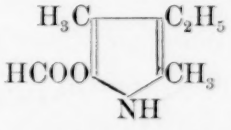


worden ist. Das Di-opsopyrro-chinon stellt sozusagen das Mittelstück im Molekül des Pyrrolblaus dar. Wir haben selbstverständlich versucht, ein Pyrrol-indophenin durch Kondensation von Di-opsopyrro-chinon mit Oxindol darzustellen. Jedoch hatten die Versuche bisher keinen Erfolg.

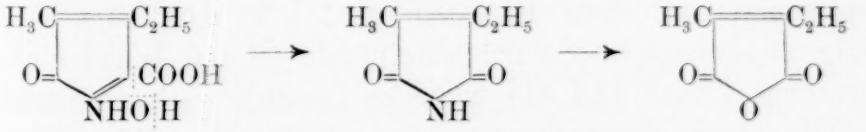
[1]) A. **546**, 211 (1941).

Wie eingangs geschildert, krystallisiert aus dem bei der Oxydation des Oxykryptopyrrols erhaltenen Öl das Triacetoxy-kryptopyrrolenon (II) aus. Die restliche Substanz ist, wie durch fraktionierte Destillation gezeigt werden konnte, in der Hauptsache *Methyl-äthyl-maleinimid*. Dieses stellt also das Hauptprodukt bei der Bleitetraacetat-Oxydation des Oxy-kryptopyrrols dar.

Um nun die schon Seite 202 erwähnte primäre Dehydrierung des Oxykryptopyrrols an der OH-Gruppe und der -NH-Gruppe durch Bleitetraacetat zu verhindern, wurde versucht, die Hydroxylgruppe vor der Oxydation zu blockieren. Zu diesem Zweck wurde über die Grignardverbindung des Oxykryptopyrrols mittels Ameisensäureester das *Kryptopyrrol-formiat* (VI) dargestellt[1]). Leider wurden bei der Oxydation dieses Produktes aber nur undefinierte Öle erhalten.

(VI) 

Bei der Verseifung des Triacetoxy-kryptopyrrolenons entsteht, wie schon gesagt, das Di-opsopyrro-chinon nur als Nebenprodukt. Die weitere Untersuchung der Reaktionsprodukte ergab, daß bei der Verseifung hauptsächlich Methyl-äthyl-maleinsäureanhydrid gebildet wird. Die Abspaltung von Ammoniak konnte immer nachgewiesen werden. Auch aus diesem Befund geht hervor, daß das Verseifungsprodukt des Triacetoxy-kryptopyrrolenons tatsächlich nicht existenzfähig ist. Auf Seite 203 ist die Decarboxylierung der intermediär angenommenen Pyrrolenon-carbonsäure und der Übergang in das Di-opsopyrro-chinon formuliert worden. Entsprechend dem folgenden Formelschema kann man aber auch eine hydrolytische Abspaltung von Ameisensäure annehmen. Dabei wird direkt das Methyläthyl-maleinimid gebildet, das ja durch Alkali leicht in das Methyl-äthyl-maleinsäureanhydrid (VII) übergeführt wird.



VII

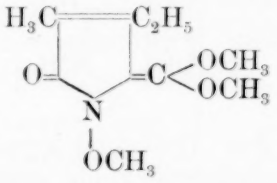
Abschließend sei noch auf zwei Umsetzungen eingegangen, die mit dem 4-Methyl-2-triacetoxymethyl-3-äthyl-pyrrolenon-(5) (II) vorgenommen wurden. Sie zeigen nochmals die reaktive Eigenart dieses Produktes.

So wurde beim Erhitzen mit Methanol-Wasser (1 : 1) eine Verbindung erhalten, deren Analyse dafür spricht, daß ein Acetoxylrest

[1]) Analog der Grignard-Umsetzung des Iso-oxyopsopyrrols, vgl. voranstehende Veröffentlichung (W. Siedel), S. 148.

des Pyrrolenons durch eine Methoxygruppe ersetzt worden ist. Die Titration mit Natronlauge ergab, wie erwartet, den Verbrauch von 2 Mol NaOH entsprechend dem Vorhandensein zweier Acetoxylgruppen.

Die Behandlung des Triacetoxy-pyrrolenons mit methylalkoholischer Kalilauge führte wieder zu einer neuen Substanz. Diese enthält nunmehr 3 Methoxylreste an Stelle der 3 Acetoxylgruppen, wie die Bruttoformel beweist. Es ist auffällig, daß durch die Bestimmung nach Zeisel nur eine Methoxygruppe bei dieser Substanz nachweisbar ist. Dies könnte darauf hindeuten, daß eine Methoxylgruppe eine Sonderstellung einnimmt, etwa im Sinne der Formel VIII, in der die Tendenz der bevorzugten Bildung der Maleinimid-Struktur zum Ausdruck kommt. Mit der Ausbildung der semicyclischen Doppelbindung könnte dann der Halochromie-Effekt mit der konz. Schwefelsäure zusammenhängen, der bei dieser Substanz beobachtet wird. Warum die beiden Methoxylgruppen am α-C-Atom nach Zeisel nicht nachweisbar sind, ist allerdings unerklärlich.



VIII

Diese Versuche mußten aus äußeren Gründen vorläufig abgebrochen werden.

Versuche.

4-Methyl-2-triacetoxymethyl-3-äthyl-pyrrolenon-(5) (*Triacetoxykryptopyrrolenon*) (II).

1 g Oxykryptopyrrol wird mit 6,38 g Bleitetraacetat (= 2 Mol) in 6 ccm Eisessig so lange im siedenden Wasserbad gehalten und öfters umgeschwenkt, bis sich alles Bleitetraacetat gelöst und die Lösung eine hellbraune Farbe angenommen hat. Der Eisessig wird i. V. möglichst vollständig abgesaugt, das zurückbleibende Öl mit Wasser und Chloroform gelöst und die wäßrige Lösung noch mehrmals mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformlösungen werden 2-mal kurz mit wenig Wasser gewaschen und nach Trockenfiltrieren eingeengt. Der Rest des Chloroforms wird i. V. abgesaugt. Das zähe braune Öl wird mit etwas Äther gelöst und im verschlossenen Kolben 24 Stunden zur Krystallisation stehen gelassen. Ausbeute 0,2—0,25 g. Farblose Krystalle vom Schmelzp. 124°.

Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther umkrystallisiert.

3,74, 3,805 mg Subst. (bei 40° i. V. getr.): 7,341, 7,556 mg CO_2, 1,94, 1,77 mg H_2O. — 4,010 mg Subst.: 0,172 ccm N_2 (24°, 709 mm).

$C_{14}H_{17}O_7N$ (311,1)	Ber.	C 54,00	H 5,50	N 4,50
	Gef.	„ 53,53, 54,16	„ 5,80, 5,21	„ 4,60.

Titration (Phenolphtalein) 0,1268, 0,057 g Subst.: 16,5, 7,5 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Für 4 Mol: ber. 16,31, 7,33 ccm.

Der genaue Umschlagspunkt ist wegen der Bildung des gelben Körpers schwer zu erkennen. Zur Beschleunigung der Reaktion wurde während des Titrierens leicht erwärmt.

Di-opsopyrro-chinon.

1. 2 g Triacetoxy-kryptopyrrolenon werden mit einem Überschuß von 2 n-Natronlauge so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis vollständige Umsetzung eingetreten ist. Dabei entsteht sofort das gelbe Di-opsopyrro-chinon, das zum Teil ausfällt und zum Teil in der Natronlauge gelöst bleibt. Nach Neutralisation mit Eisessig und vollständiger Fällung wird abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 60 mg.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 1 mm Hg und 225° sublimiert.

4,063 mg Subst.: 10,217 mg CO_2, 2,781 mg H_2O. — 2,356 mg Subst.: 0,257 ccm N_2 (33°, 716 mm).

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ (246,1)	Ber.	C 68,26	H 7,36	N 11,38
	Gef.	„ 68,58	„ 7,66	„ 11,46.

Die gelbe Substanz ist in allen bekannten Lösungsmitteln schwer löslich, ausgenommen in Eisessig.

Katalytische Hydrierung des Di-opsopyrro-chinons.

Bei der Hydrierung, die in der Warburg-Apparatur durchgeführt wurde, wurde ein Hydriergefäß mit einem seitlich angesetzten schwenkbaren Glasbehälter für den Katalysator benutzt. Der Katalysator wurde erst in die Eisessiglösung der Substanz hinübergeschwenkt, als Konstanz des Wasserstoffvolumens eingetreten war. Die Reduktion wurde mit einem Parallelversuch und einem Blindversuch durchgeführt; letzterer zwecks Ausgleich der Luftdruckschwankungen. Nach 16 Stunden Schütteln und 29 Stunden Stehen (zwei Unterbrechungen über Nacht) war keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten. Im ersten Versuch war die Lösung vollkommen farblos geworden, im Parallelversuch war sie nur noch ganz schwach gelb gefärbt.

4,096 mg Substanz nahmen dabei 65,02 und 66,17 cmm H_2 auf, während sich für 1 Mol 68,14 cmm berechnen.

2. Läßt man das frisch destillierte (leicht gelbliche) 5-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol (vgl. S. 144) einige Tage stehen, so scheidet sich das Di-opsopyrro-chinon als schwer lösliche gelbe Substanz aus. Abgenutscht, mit Äther gewaschen, gelbe büschlig verwachsene, zugespitzte Nadeln. Die Substanz ist schwer löslich in Chloroform, Benzol und Alkoholen, leichter löslich in Eisessig. Wird die heiße Eisessiglösung mit Methanol versetzt, so tritt Trübung ein und bald Krystallisation gelber Nädelchen. Bis 300° kein Schmelzpunkt, jedoch im Kupferblock bei 1 mm Hg bei 210° Sublimation.

Zur Analyse sublimiert und aus Eisessig mit Methanol umkrystallisiert.

3,022, 3,364 mg Subst. (bei 60° i. V. getr.): 7,545, 8,447 mg CO_2, 1,954, 2,260 mg H_2O. — 3,623, 3,517 mg Subst.: 0,384 (22°, 724 mm), 0,391 (25°, 708 mm) ccm N_2.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ (246,1)

Ber.	C 68,26	H 7,36	N 11,38
Gef.	„ 68,09, 68,48	„ 7,24, 7,52	„ 11,68, 11,62.

Die Methoxylbestimmung war negativ.

Molgew. nach Sucharda-Bobranski:

17,22, 17,34 mg in 4 ccm Eisessig: $\Delta t = 0{,}047°$, 0,053°. — 34,56 mg in 4 ccm Eisessig $\Delta t = 0{,}100°$.

Ber. M 246,1 Gef. M 268,1, 239,4, 252,8 (Mittel 253,4).

Als Nebenprodukt wird das Di-opsopyrro-chinon bei der Darstellung des 2-Methoxy-3-methyl-4-äthylpyrrols erhalten. Es krystallisiert bereits beim Stehen der Ätherlösung dieses Pyrrols an der Gefäßwandung aus.

Die zweiten Analysen sind von diesem Präparat ausgeführt.

Auch beim Stehen von 5-Äthoxy-3-methyl-4-äthylpyrrol krystallisiert das Di-opsopyrro-chinon aus.

2,300 mg Subst.: 0,247 ccm N_2 (29°, 708 mm),

Ber. N 11,38 Gef. N 11,31.

Verseifung des 4-Methyl-2-triacetoxymethyl-3-äthyl-pyrrolenon-(5) bei Anwesenheit von Hydroperoxyd.

Etwa 20 mg Substanz werden mit einigen ccm 2 n-Natronlauge und einigen Tropfen Perhydrol versetzt und erhitzt. Es tritt keine Gelbfärbung ein. Die Lösung wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt.

Die Ätherlösung wird kurz mit Wasser gewaschen, durch Filtrieren getrocknet und eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird bei 1 mm Hg und 30° der Sublimation unterworfen. Aus dem übergehenden Öl krystallisieren nach einiger Zeit die charakteristischen Krystalle von Methyl-äthyl-maleinimid aus. Schmelzp. 65°.

Oxydation des Di-opsopyrro-chinons.

20 mg Di-opsopyrro-chinon werden mit 2 ccm rauchender Salpetersäure 30 Minuten stehen gelassen. Dann wird mit Wasser verdünnt, mit festem Ätznatron alkalisch gemacht und einige Male mit kleinen Mengen Äther ausgezogen. Nach Aufarbeitung wie im vorhergehenden Versuch wird wieder eindeutig Methyl-äthyl-maleinimid krystallisiert erhalten.

Kryptopyrrol-formiat.

Zu einer Grignardlösung aus 1 g Magnesium und 4 g Äthylbromid in 30 ccm absolutem Äther wird eine Lösung von 5 g Oxykryptopyrrol in 100 ccm absolutem Äther unter Umschütteln zugetropft. Die Grignardverbindung des Pyrrols fällt dabei in gelben Flocken aus. Nach $^1/_2$-stündigem Erhitzen unter Rückfluß setzt man weiter eine Lösung von 3 g Ameisensäureäthylester in 50 ccm abs. Äther zu und erwärmt wieder $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß. Die Grignardverbindung wird wie üblich mit Ammoniumchloridlösung und Äther aufgearbeitet. Das beim Einengen des Äthers zurückbleibende Öl wird i. V. destilliert. Die Hauptmenge des Kryptopyrrol-formiats geht bei 135—150°/11 mm über.

3,430 mg Subst.: 8,180 mg CO_2, 2,456 mg H_2O. — 5,277 mg Subst.: 0,412 ccm N_2 (20°, 718 mm).

$C_9H_{13}O_2N$ (167,1)	Ber.	C 64,63	H 7,84	N 8,38
	Gef.	„ 65,04	„ 8,01	„ 8,59.

Umsetzung von 4-Methyl-2-triacetoxymethyl-3-äthyl-pyrrolenon-(5) mit Methanol-Wasser.

100 mg des Pyrrolenonderivates werden mit 20 ccm Wasser-Methanol (1 : 1) 2—3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, dann auf ein kleines Volumen eingeengt und mehrere Tage zur Krystallisation stehen gelassen. Ausbeute 40—50 mg farblose Krystalle vom Schmelzp. 150—156° bei gleichzeitigem Sublimieren.

Zur Analyse wurde die Substanz 150°/1 mm sublimiert.

3,559 mg Subst. (bei 25° i. V. getr.): 7,234 mg CO_2, 1,913 mg H_2O. — 4,573 mg Subst.: 0,208 ccm N_2 (27°, 726 mm). — 3,932 mg Subst.: 0,827 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{18}H_{17}O_6N$ (283,1)	Ber.	C 55,10	H 6,04	N 4,95	1 OCH_3 10,95
	Gef.	„ 55,44	„ 6,01	„ 4,94	13,27.

Titration: 55,2 mg Subst.: 4,0 ccm $^n/_{10}$-NaOH, ber. 3,9. Während des Titrierens wurde auf dem Wasserbad gelinde erwärmt.

Umsetzung von 4-Methyl-2-triacetoxymethyl-3-äthyl-pyrrolenon-(5) mit methylalkoholischer Kalilauge.

0,35 g des Pyrrolenon-Derivates werden mit 3,5 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge versetzt. Es tritt zunächst unter Erwärmen Auflösung der Substanz ein und nach einiger Zeit erfolgt Abscheidung von farblosen Krystallen. Nach Neutralisation mit verdünnter Schwefelsäure werden die Krystalle abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Die Substanz ist schwer löslich in Methanol, Chloroform und Äther, leichter löslich in Eisessig. Bei 220° sublimiert das Produkt. Zur Analyse wurde aus Chloroform umkrystallisiert; farblose gerade abgeschnittene sechsseitige Prismen.

4,861 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 10,501 mg CO_2, 3,177 mg H_2O. — 5,538 mg Subst.: 0,335 ccm N_2 (30°, 704 mm). — 4,297 mg Subst.: 1,079 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$(C_{11}H_{17}O_4N)_X$ $(227,1)_X$	Ber.	C 58,12	H 7,53	N 6,18	1 OCH_3	13,65
	Gef.	„ 58,92	„ 7,31	„ 6,31		15,84.

Beim Versetzen der Substanz mit konz. Schwefelsäure tritt langsam intensive Blaufärbung auf, die beim Verdünnen mit Wasser wieder verschwindet.

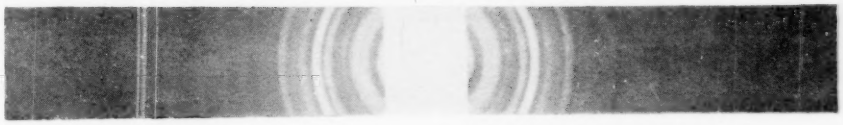
(Abgeschlossen am 27. April 1943.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Senator e. h. H. Degener), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

Röntgendiagramme der Ätioporphyrine:

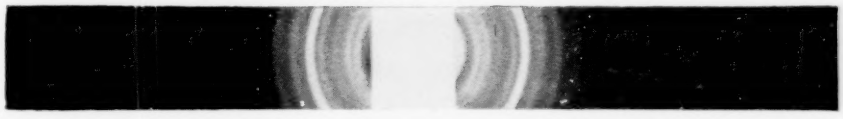
A Ätioporphyrin I (Modifikation 1).

B Ätioporphyrin I (Modifikation 2).

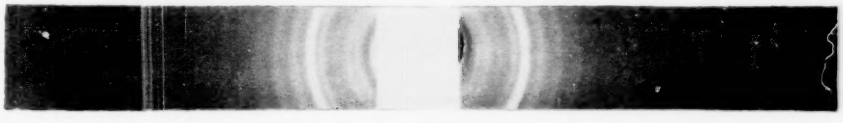


C Ätioporphyrin II.

D Mischung von Ätioporphyrin I und II.



E Ätioporphyrin aus 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxypyrrol.



F Ätioporphyrin aus α,α'-Dicarboxy-pyrromethan.

Zu Walter Siedel und Fritz Winkler.
Oxydation von Pyrrolderivaten mit Bleitetraacetat.
Neuartige Porphyrinsynthesen.

Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin

Das große internationale Nachschlagewerk

für alle Fragen der

Erdöl- und Treibstoffwirtschaft

1934 ist erschienen:

Chemisch-technische Entwicklung auf dem Gebiete der Kohlenwasserstofföle 1928—1932

Herausgegeben vom Chefredakteur des Chemischen Zentralblattes Dr. M. PFLÜCKE; bearbeitet an Hand der internationalen Zeitschriften- und Patentliteratur unter Mitwirkung von Fachgenossen von Dipl.-Ing. C. WALTHER. Mit Geleitwort von Prof. Dr. Ubbelohde, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Mineralölforschung. XVIII, 695 Seiten mit 38 Abbildungen.

Brosch. RM 58.–, Lwd. geb. RM 60.– (Inland postfrei)

„Die neuesten Arbeiten über die wissenschaftliche Erforschung der physikalischen und chemischen Eigenschaften von Erdöl und seinen Produkten, sowie die jüngsten technischen Erfahrungen und Verbesserungen seiner Gewinnung, Verarbeitung und Verwertung sind mit erstaunlicher Vollständigkeit nach den Originalarbeiten referiert worden. ... Im besonderen sind zu erwähnen die den einzelnen Kapiteln vorangestellten knappen, aber instruktiven Einleitungen, die dem Werke den Charakter eines geschlossenen Ganzen verleihen und dem Fernerstehenden durch Bild und Text die willkommene Möglichkeit zur einführenden Orientierung geben. Gerade diese Einleitungen dürften dem Buch über die Fachwelt hinaus einen größeren Leserkreis schaffen. ... Ein ausgezeichnetes Sachregister von fast 30 Seiten erleichtert das Zurechtfinden in dem umfangreichen Werke. ... Wer irgendwie mit den Problemen der Kohlenwasserstofföle in Wissenschaft oder Technik zu tun hat, dem wird das Buch eine willkommene Bereicherung seiner Bibliothek sein. In den Öl- und Kohlelaboratorien der Welt wird das Werk einen dauernden Platz finden."

(Aus: Zschr. f. physik. Chemie, Abt. A, Bd. 172, Heft 5)

Ausführlicher Prospekt kostenlos

VERLAG CHEMIE, G. M. B. H., BERLIN W 35

Das Buch der Alaune und Salze

Ein Grundwerk der spätlateinischen Alchemie

Herausgegeben, übersetzt und erläutert von JULIUS RUSKA.

1935. 127 Seiten. gr. 8°. In Leinen geb. RM 15.—

„De alumnibus et salibus", ein — wie Prof. Ruska hier nachweist — fälschlich dem al Razi zugeschriebenes Werk, zählt zu den wichtigsten Dokumenten der mittelalterlichen Chemie, kommt doch darin zum erstenmal der empirisch-wissenschaftliche Geist zum Durchbruch, der für die Fortentwicklung der Chemie von ausschlaggebender Bedeutung wurde. Es behandelt nicht nur, wie der Titel sagt, die Alaune und Salze, sondern den ganzen Bereich der von den Alchemisten benutzten Stoffe. Das Werk liegt hier erstmalig in lateinischer und in moderner deutscher Übersetzung vor, nebst den vom Herausgeber entdeckten Resten des arabischen Urtextes.

VERLAG CHEMIE / BERLIN W35

Mikro-maßanalytische Bestimmung des Kohlenstoffes und Wasserstoffes

mit grundlegender Behandlung der Fehlerquellen in der Elementaranalyse. Von **Josef Lindner,** o. ö. Prof. a. d. Universität Innsbruck. 381 Seiten mit 56 Abb. und 8 Tabellen. 1935. Geb. RM 20.— (Inland postfrei)

Der erste Teil des Buches, welcher 200 Seiten umfaßt, bringt ausführlich die gesamten Fehlerquellen, welche bei der Elementaranalyse des Kohlenstoffes und Wasserstoffes auftreten können. Der zweite und dritte Teil des Buches, welche zusammen 160 Seiten umfassen, bringen die vom Autor erstmalig ausgearbeitete Bestimmung des Kohlendioxydes und des Wassers auf maßanalytischem Wege in eingehender Darstellung; 27 übersichtliche Abbildungen sind in diese Abschnitte eingefügt.
Das Buch weist den Weg zur fehlerfreien Durchführung der Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung auf maßanalytischem Wege und behandelt dieses Gebiet in so eingehender Weise, wie dies bisher noch nie geschehen ist. Es wäre jedoch verfehlt, wollte man diesen Zweck allein ins Auge fassen; die mannigfachen Erfahrungen, die Neuerungen auf dem Gebiete der Methode und des Apparatewesens, die hier wiedergegeben sind, werden sich auch bei anderen, vor allem mikrochemischen Arbeiten sinngemäß verwerten lassen. Dadurch wird das Buch über seinen ursprünglichen Zweck hinaus zu einem wertvollen Hilfsmittel für jeden Analytiker, für den Mikroanalytiker ist es kaum entbehrlich. *(Mikrochemie)*

VERLAG CHEMIE, Berlin W 35

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
FEB 2 1 1944
LIBRARY

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Herausgegeben

von

H. WIELAND

BAND 554, HEFT 3

Mit 4 Figuren im Text

Ausgegeben am 21. Juni 1943

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Inhalt.

Seite

Georg Wittig und Bernhard Fartmann, Valenztautomerie oder Mesomerie bei ω,ω'-Tetraphenyl-polyenen? Mit 3 Figuren im Text 213

Heinrich Wieland und Christian Rosenthal, Weitere Versuche über den biologischen Abbau der Essigsäure. Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge LIII. Mit 1 Figur im Text 241

B. Helferich und Marie Hase, Über alkali-empfindliche Glycoside. Glucoside von Nitroalkoholen 261

Walther Borsche und Walter Ried, Chinolinsynthesen mit 2-Aminobenzal-4-toluidinen 269

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung.

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die **Korrekturen rasch zu erledigen.** Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. **Methyl-naphtyl-keton,** nicht „Methylnaphtylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Die Wiedergabe der **Analysen** ist von Band 430 an in der Schreibweise festgelegt. Wenn für dieselbe Substanz mehrere Analysen gleicher Art gebracht werden, empfiehlt sich die Anordnung gemäß folgendem Beispiel: 0,1270, 0,1404, 0,1176 g Subst.: 0,2854, 0,3062, 0,2459 g Co_2, 0,0903, 0,1244, 0,0990 g H_2O.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion.

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, München, Sophienstr. 9.

30 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert, eine größere Zahl unter Berechnung.

Abonnementspreis je Gruppe von 4 Bänden (z. B. 553—556 usw.) Inland und Ausland RM. 40.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 30.— bei Zahlung in Devisen, freier Reichsmark oder auf Verrechnungskonto. Einzelne Bände (soweit noch lieferbar) RM. 11.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 8.25; Einzelhefte RM. 4.—, Gesenkter Auslandpreis RM. 3.—.

Copyright 1943 by Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin.

Valenztautomerie oder Mesomerie bei ω,ω'-Tetraphenyl-polyenen?

von *Georg Wittig* und *Bernhard Fartmann*.

Mit 3 Figuren im Text.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Freiburg i. Br.]

(Eingelaufen am 11. März 1943.)

Vor einiger Zeit wurden von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Klein[1]) und Wietbrock[2]) die vinylenhomologen ω,ω'-Tetraphenyl-polyene bis zum *Tetraphenyl-dodekahexaen* dargestellt, um zu prüfen, ob die ungesättigten Kohlenwasserstoffe mit einer längeren Konjugationskette radikalähnliche Eigenschaften annehmen. Aus der Unempfindlichkeit gegenüber Sauerstoff ist zu folgern, daß auch das Endglied der Reihe, das *Tetraphenyl-dodekahexaen*, als Polyen Ia und nicht als Diyl Ib zu formulieren ist:

Ia $(C_6H_5)_2C{=}CH.CH{=}CH.CH{=}CH.CH{=}CH.CH{=}CH.CH{=}C(C_6H_5)_2$

Ib $(C_6H_5)_2C.CH{=}CH.CH{=}CH.CH{=}CH.CH{=}CH.CH{=}CH.C(C_6H_5)_2$.

Schaltet man an Stelle von olefinischen Doppelbindungen Benzolkerne in die Konjugationskette ein, so erhält man Kohlenwasserstoffe, die eine mit zunehmender Länge des konjugierten Systems wachsende Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff zeigen[3]). Da sich dieser nachweislich[4]) an die Enden des konjugierten Systems und peroxydisch wie an das Triphenylmethyl anlagert, so war die Vermutung naheliegend, daß z. B. das sich vom *Stilben* ableitende Polyen IIa leicht in das Diradikal IIb übergeht:

IIa $(C_6H_5)_2C{=}C_6H_4{=}CH{-}CH{=}C_6H_4{=}C(C_6H_5)_2$

IIb $(C_6H_5)_2C\cdot C_6H_4\cdot CH{=}CH\cdot C_6H_4\cdot C(C_6H_5)_2$

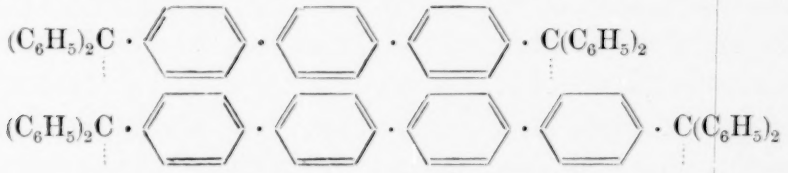
[1]) B. **69**, 2087 (1936). [2]) A. **529**, 162 (1937).

[3]) Wittig u. Wiemer, A. **483**, 144 (1930).

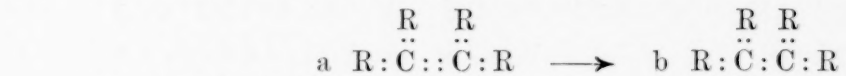
[4]) Wittig u. Kröhne, A. **529**, 142 (1937).

Das unterschiedliche Verhalten der olefinischen und aromatischen Polyene gegenüber Sauerstoff läßt sich zwanglos damit erklären, daß das Bestreben des chinoiden Systems, in das aromatische überzugehen, die Valenzverschiebung zur Diylform begünstigt.

E. Müller[5]) zeigte nun, daß auch diese sauerstoffempfindlichen Kohlenwasserstoffe diamagnetisch sind, und schloß daraus, daß sie chinoid zu formulieren sind. In Fortführung unsrer Untersuchungen, die aus äußeren Gründen unterbrochen wurden, stellten Müller und Pfanz[6]) das folgende *Terphenyl-* und *Quaterphenyl*-Derivat her:



Die Eigenschaften eines Diradikals kommen hier nicht allein im chemischen Verhalten, sondern auch im Paramagnetismus zum Ausdruck. Entsprechend unsren wiederholt ausgesprochenen Erwartungen wird also mit zunehmender Verlängerung der aromatischen Konjugation die Entkoppelung der bindenden Elektronendublette erleichtert und damit der Übergang in die Diylform nach dem Schema:



begünstigt[7]).

Ob zwischen diesen Formen a und b ein Gleichgewicht im Sinne einer Valenztautomerie oder ein Zwischenzustand im Sinne einer Mesomerie[8]) anzunehmen ist, bleibt damit noch unentschieden. Der eine von uns hat das in früheren Publikationen wiederholt ausgesprochen, der Ausdruck „innerer Valenzausgleich" kommt dem sehr nahe, was mit dem neuen Begriff der Mesomerie gemeint ist. Da die

---

[5]) Müller u. Müller-Rodloff, A. **517**, 134 (1935).

[6]) B. **74**, 1051, 1075 (1941); vgl. Theilacker, B. **74**, 1353 (1941).

[7]) Vgl. dazu G.-M. Schwab u. Schwab-Agallidis, Naturw. **28**, 412 (1940).

[8]) Eistert, B. **69**, 2393 (1936).

Stellungnahme des einen von uns bisher in der Literatur übersehen ist, so sei die Schlußbemerkung aus der ersten Veröffentlichung über diesen Gegenstand (1930) wörtlich zitiert[3]):

„Zum Schluß sei bemerkt, daß . . . keineswegs bewiesen ist, daß in den ungesättigten Systemen Gleichgewichte zweier valenztautomerer Molekelarten vorliegen. Daneben besteht die andere Möglichkeit, daß die besprochenen Polyene durch je *eine* Molekelart repräsentiert werden, und daß das abgestufte Verhalten nur in der wechselnden Elektronenbeweglichkeit zu suchen ist, vermöge derer erst beim Heranführen des sich addierenden Reagenses die eine oder die andere Valenzform gebildet wird. Eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten liefert vielleicht die Ausdeutung der Absorptionsbanden nach Zahl und Verschiebbarkeit, eine Aufgabe, die in Angriff genommen wird."

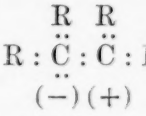
Wie diese Entscheidung zwischen Valenztautomerie und Mesomerie auf optischem Wege herbeizuführen ist, darüber berichtet der eine von uns anläßlich der Auswertung des Absorptionsspektrums des *p-Benzoyl-triphenylmethyls* wörtlich (1932)[9]):

„Liegen nämlich zwei im Gleichgewicht befindliche Molekelarten vor, dann werden die zugehörigen Absorptionsmaxima bei einer Gleichgewichtsverlagerung durch Temperaturänderung nur in ihrer Höhe, aber nicht in ihrer Lage (bezogen auf die Wellenlängen) verschoben; entsprechend der Konzentrationsänderung der tautomeren Komponenten wird das eine Kurvenmaximum gehoben auf Kosten des anderen, das um einen bestimmten Betrag gesenkt wird. Da im Schnittpunkt der Kurven diese Differenzbeträge jeweilig gleich sind, so müssen also die Kurvenscharen beim Vorliegen eines Gleichgewichtes valenzisomerer Formen durch einen Punkt gehen. Handelt es sich dagegen bei dem p-Benzoyl-triphenylmethyl . . . nicht um eine Valenztautomerie zweier realer Verbindungen (O- und C-Radikal), sondern um eine einzige Molekelart, die unter den wechselnden Versuchsbedingungen außerordentlich leicht zu der einen oder anderen Form umlagerbar ist (Deformation unter Verschiebung der Valenzelektronen), so wird sich die Änderung der Absorption in einer Verlagerung der Kurvenscheitelpunkte nach dem roten oder ultravioletten Spektralbereich hin auswirken."

Voraussetzung für die Entscheidung zwischen Valenztautomerie und Mesomerie auf optischem Wege ist natür-

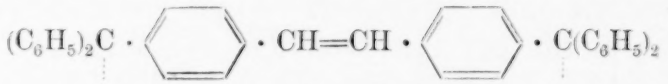
[9]) Wittig, Kairies u. Hopf, B. **65**, 771 (1932); vgl. auch Wittig, B. **69**, 475 (1936).

lich, daß nur *zwei* Formen an dem Gleichgewicht oder Zwischenzustand beteiligt sind. Auf Grund des chemischen Erfahrungsmaterials (Analogien mit den Monoradikalen und Chinonen) ist dies für die erwähnten und zu besprechenden Polyene anzunehmen. Andere mögliche Grenzzustände, etwa polare Formen, entsprechend dem Schema[8]):

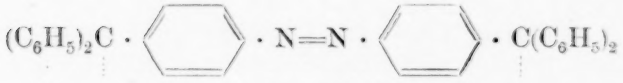


scheiden hier aus, da eine Elektrounsymmetrie des Bindungssystems mit dem Verhalten *dieser* Polyene schwer zu vereinbaren ist.

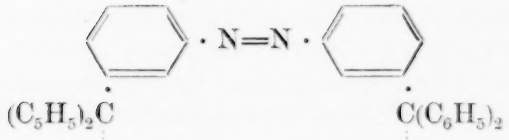
Zur Untersuchung gelangten die drei folgenden Polyene:



p-Vinylen-dityrityl



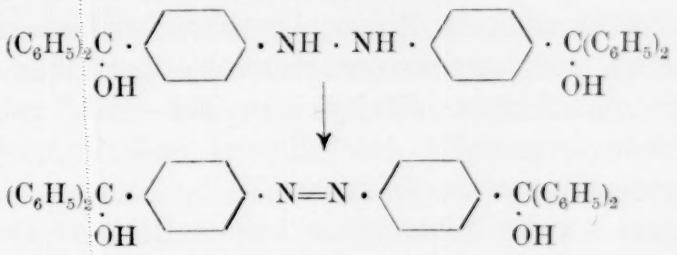
p-Azo-dityrityl



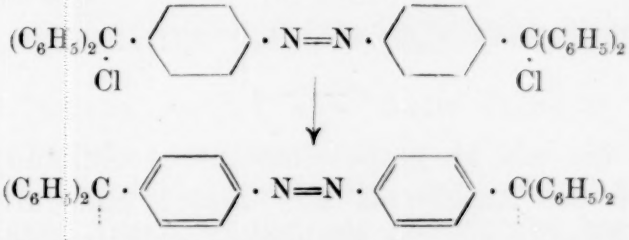
m-Azo-dityrityl

Das *p-Vinylen-dityrityl*, das wie die übrigen Verbindungen der Übersichtlichkeit halber als Diradikal formuliert und bezeichnet sei, wurde bereits früher von dem einen von uns dargestellt und ist gemäß der im Versuchsteil beschriebenen, verbesserten Vorschrift erneut synthetisiert worden. Es bildet tiefviolettblaue Lösungen, aus denen es in schwarzblauen Krystallen mit grünem Oberflächenglanz ausscheidbar ist. Diese schmelzen bei 252 bis 255°. Die Lösung des Polyens entfärbt sich bei der Einwirkung von Sauerstoff augenblicklich, ohne daß das Schmidlinsche Phänomen zu beobachten wäre.

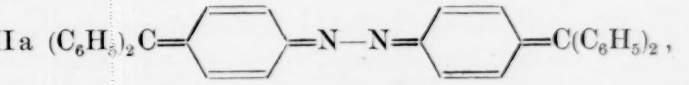
Zur Synthese des *p-Azo-dirityls* wurde das bereits bekannte *p-Nitro-tritanol*[10]) mit Zinkstaub in alkoholischer Natronlauge zum *Hydrazotritanol* reduziert, das sich mit Chromsäure zum orangefarbenen *Azotritanol* vom Schmelzpunkt 218—219° oxydieren läßt:



Bei der elektrolytischen Reduktion des p-Nitro-tritanols erhielt man das gewünschte Azotritanol nur in schlechter Ausbeute, da hierbei als Hauptprodukt das *Azoxy-tritanol* vom Schmelzp. 177—179° gebildet wird. Das erhaltene Azotritanol konnte beim Behandeln mit Salzsäuregas in sein Dichlorid verwandelt werden, das sich mit Naturkupfer C unter Sauerstoffausschluß zum *p-Azo-dirityl* IIIb dehalogenieren ließ:



Zum gleichen Polyen gelangte man, als man *Hydrazotritanol* in Eisessig unter Luftabschluß erhitzte. Der auf diesem Wege unter Abspaltung von Wasser gewonnenen Verbindung müßte man die folgende Konstitution IIIa zuerteilen:



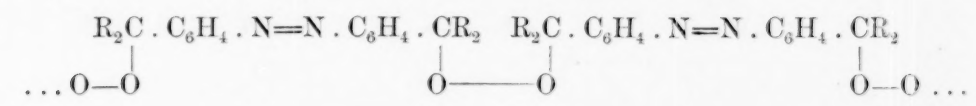
während die durch Dehalogenierung des Dichlorids gewonnene Verbindung eine Formulierung im Sinne eines Diradikals IIIb nahelegt. Diese Gegenüberstellung zeigt

[10]) Baeyer u. Villiger, B. **37**, 606 (1904).

eindrucksvoll, daß ein Strukturbild der Polyene auf Grund ihrer *Bildungsweisen* nicht abzuleiten ist[11]).

Das *p-Azo-dityityl* bildet wie das p-Vinylen-dityityl tief blauviolette Lösungen, deren Farbe bei größerer Verdünnung mehr zum Rot hinüberspielt. Beim Einengen scheiden sich fast schwarze, in ihrem Aussehen an Jod erinnernde Krystalle ab, die bemerkenswerterweise denselben Schmelzpunkt wie das Vinylen-dityityl von 252—255° zeigen. Die naheliegende Isomorphie des Stilben- und Azokörpers, die bei anderen Derivaten bekannt ist[12]), scheint hier nicht vorzuliegen, da die Mischprobe beider Polyene eine starke Schmelzpunktserniedrigung (etwa 20°) zeigt.

Auch die violette Lösung des *p-Azo-dityityls* entfärbt sich beim Umschütteln an der Luft augenblicklich, ohne daß die ursprüngliche Farbe wiederkehrt. Dabei entsteht eine amorphe Substanz, die in ihrer orangeroten Farbe und mit ihrer tiefkarminroten Halochromie in konz. Schwefelsäure dem p-Azo-tritanol gleicht. Es haben sich also bei der Einwirkung von Sauerstoff auf das Diradikal höhermolekulare Peroxyde der Zusammensetzung:



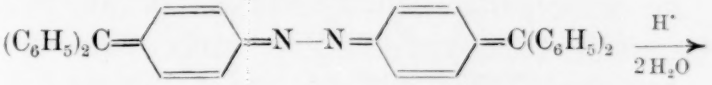
gebildet, die als ausgesprochene Azoverbindungen wieder die Farbe des Azoglycols und dessen Halochromie zeigen müssen. Hierfür spricht auch das Verhalten der Peroxyde gegenüber konz. Schwefelsäure, aus der sich beim Verdünnen mit Wasser das Azoglycol (identifiziert durch den Mischschmelzpunkt) ausscheidet.

---

[11]) Ein Versuch, das *Azo-dityityl* (III a) durch Kondensation zweier Moleküle *Fuchson* mit einem Molekül Hydrazin zu gewinnen, führte nicht zum Ziel, da sich das Hydrazin ähnlich wie Methylmagnesiumjodid [Baeyer u. Villiger, B. **36**, 2793 (1903)] an die Enden des konjugierten Systems im Chinon anlagert.

[12]) Das hier genannte *Stilbenglycol* vom Schmelzp. 218—218,5° und *Azoglycol* vom Schmelzp. 218—219° sind isomorph, da ihre Mischungen keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen. Vgl. auch Bruni; G. **34**, 144 (1904); Pascal u. Normand, Bl. (4) **13**, 154, 207 (1913).

Während das *p-Azo-dityryl* im Verhalten gegen Sauerstoff und entsprechend seiner Darstellung aus dem Dichlorid mittels Kupferpulvers ganz die Eigenschaften eines Diradikals besitzt, ist auf Grund seiner Gewinnung aus dem *Hydrazo-tritanol* durch Wasserabspaltung gleichzeitig die Konstitution eines Chinons zu diskutieren, zumal die diamagnetischen Eigenschaften des entsprechend gebauten *p-Vinylen-dityryls*[13]) diese zweite Formulierungsweise nahelegen. Wenn aber die chinoide Struktur zuträfe, dann müßte das *p-Azo-dityryl* als Hydrazon auch dessen Eigenschaften besitzen und mit verdünnten Säuren in *Fuchson* und Hydrazin aufzuspalten sein:



Die Verbindung bleibt aber auch bei 24-stündigem Erhitzen auf 60° mit verdünnter Schwefelsäure unverändert. Daraus folgt, daß eine chinoide Formulierung im Sinne eines Hydrazons den Eigenschaften des Azokörpers nicht gerecht wird.

Dieser Befund spricht aber auch dagegen, daß eine Tautomerie zweier Valenzisomerer in Lösung vorliegt, da in diesem Falle bei Einwirkung der Säure eine Aufspaltung unter Verschiebung des Gleichgewichts erfolgen müßte. Da aber andererseits die magnetischen Eigenschaften des analogen Vinylen-dityryls ausschließen, daß diese Polyene nur in der Diylform vorliegen, so bleibt als naheliegende Möglichkeit die Erklärung, daß *zwischen den konjugierten Systemen des Chinons und Diradikals ein innerer Valenzausgleich erfolgt ist, daß sich also das Polyenmolekül in einem Zustand befindet, der zwischen den „eingrenzenden" Strukturen eines Chinons und Diyls* liegt (Mesomerie)[14]).

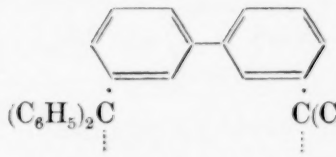
---

[13]) E. Müller, Angew. Chemie, **51**, 662 (1938).

[14]) Die Säurebeständigkeit der C=N-Bindung im Molekül des *Pyridins* und anderer N-haltiger Heterocyclen dürfte auf ähnliche Zwischenzustände inneren Valenzausgleichs zurückzuführen sein.

Da ein Ausweichen in den Zustand des valenzisomeren Chinons bei dem *m-Azo-dityityl* nicht möglich ist, so wurde auch diese Verbindung hergestellt. Durch elektrolytische Reduktion des *m-Nitro-tritanols* gewann man das zugehörige *m-Azo-tritanol*, das über sein Dichlorid in das *m-Azo-dityityl* übergeführt werden konnte.

Seine Lösungen sind lichtbraun mit einem Stich in das Grünliche, zeigen also eine ganz andere Farbe als die des p-Azo-dityityls und p-Vinylen-dityityls. Sie nähern sich im Farbton und hinsichtlich der Farbstärke denen des *Triphenylmethyls* und der von Schlenk und Brauns[15]) dargestellten Verbindung:



von denen die erste gelb und die zweite orange ist, und deren Radikalcharakter auf Grund der festgestellten paramagnetischen Eigenschaften[16]) außer Zweifel steht. Das *m-Azo-dityityl* liefert als „echtes Diradikal", das zum größten Teil assoziiert ist, nur schwächer gefärbte Lösungen. Erst bei Temperaturen über 80° vertieft sich die Farbe zu einem Dunkelbraun mit olivgrünem Schimmer. Beim Erkalten hellt sich die Lösung zu dem ursprünglichen Farbton wieder auf.

Im Gegensatz zu seinem Paraisomeren läßt sich das *m-Azo-dityityl* nicht in krystallisiertem Zustand erhalten. Daß aber hier wie dort die erwarteten halogenfreien Verbindungen entstanden sind, folgt aus ihren Umsetzungen mit Phenyljodidchlorid. Mit diesem Reagens werden die für die Darstellung der Polyene verwandten Dichloride zurückgebildet, die nach ihrer Hydrolyse zu den zugehörigen ditertiären Glycolen über den Mischschmelzpunkt identifiziert wurden.

Während also das *m-Azo-dityityl* in seinen Lösungen ein echtes Diradikal bilden muß, sprechen die chemischen

[15]) B. **48**, 725 (1915).

[16]) E. Müller u. Müller-Rodloff, A. **517**, 145 (1935).

Eigenschaften des *p-Azo-ditrityls* und die magnetischen Befunde beim *p-Vinylen-ditrityl* für eine Mesomerie zwischen der Diyl- und Chinonform. Ein Gleichgewicht zwischen beiden Grenzzuständen im Sinne einer Valenztautomerie scheint danach ausgeschlossen zu sein.

Wie eingangs dargelegt wurde, eröffnet sich mit der Temperaturabhängigkeit der Absorption ein neuer Weg, zwischen Mesomerie und Valenztautomerie eine Entscheidung zu treffen. Daß der Verlauf der Absorptionskurven in hohem Maße vom Lösungsmittel abhängig ist, wurde auch bei Verbindungen mit Radikalcharakter wiederholt beobachtet[17]). Doch schieden hier Versuche auf dieser Basis aus, da die Einflüsse der Solvatation zu undurchsichtig sind und klare Schlußfolgerungen kaum erwarten lassen. Es wurde daher das optische Verhalten der genannten Polyene in ein und demselben Lösungsmittel bei verschiedenen Temperaturen untersucht.

Eine T-Abhängigkeit der Absorptionsspektren war hier vorauszusehen, da die Polyenstruktur und das hochreaktive Verhalten auf ein stark gelockertes Elektronensystem hinwiesen[18]). Bereits die optischen Messungen von I. Haußer und Mitarbeiter[19]) lassen erkennen, daß die Extinktionen der *ω.ω'-Diphenyl-polyene* zwischen -200^0 und $+20^0$ deutliche Verschiebungen der Maxima zu den Wellenlängen zeigen. Auch die von Schönberg[20]) und anderen Forschern beobachtete *Thermochromie* beweist eine derartige Temperaturabhängigkeit der Absorption.

Die von uns dargestellten Polyene zeigen in 0,0001-molarer Lösung schon bei subjektiver Betrachtung verschiedene Farbtöne mit wechselnden Temperaturen. Assoziationserscheinungen sind bei diesen hohen Verdünnungen ausgeschlossen, da — wie wir uns vergewisserten — das

---

[17]) Vgl. Theilacker u. Ozegowski, B. **73**, 901 (1940); Scheibe u. Mitarbb., A. **544**, 240 (1940).

[18]) Vgl. Schwarzenbach u. Lutz, H. a. **23**, 1179 (1940).

[19]) Z. f. techn. Physik **15**, 12 (1934).

[20]) Schönberg u. Mitarbb., B. **66**, 247 (1933), Anm. 2.

Beersche Gesetz unter diesen Konzentrationsbedingungen gültig ist. Die violettblaue Farbe des *p-Vinylen-dityls* geht beim Abkühlen der Lösung auf -70^0 in ein reines Blau über, während beim Erhitzen auf 100^0 eine Verfärbung zum Violetten hin zu beobachten ist. Die ebenfalls 0,0001-molare Lösung des *p-Azo-dityls* ist mehr violettstichig als die des Vinylendityls[21]). Bei Abkühlung verschiebt sich der Farbton zu den kürzeren, bei Erhöhung der Temperatur zu den längeren Wellen. Bei 100^0 erscheint seine Lösung fast karminrot.

Leider verboten apparative Schwierigkeiten, diese beiden Polyene in derartig großen Temperaturintervallen optisch zu messen. Doch konnten auch in den zugänglichen kleinen Bereichen Effekte bei Temperaturänderungen festgestellt werden[22]). Die Durchführung der Absorptionsmessungen, die wegen der Farbkräftigkeit der Verbindungen bei sehr kleinen Konzentrationen und wegen ihrer Reaktionsfähigkeit unter sorgfältigem Sauerstoffausschluß erfolgen mußte, ist im experimentellen Teil näher beschrieben. Die mit dem Spektralphotometer von König-Martens aufgenommenen Absorptionskurven zeigen für 0,0001-molare Lösungen bei 15 und 55^0 den folgenden Verlauf. (Fig. 1.)

Die Auswertung der Meßergebnisse führt zu dem Resultat, daß die *Absorptionsmaxima* (um 590 mμ für p-Vinylendityl und um 575 mμ für das p-Azo-dityl) *bei steigender Temperatur zum kurzwelligen Gebiet verschoben* werden. Macht man die naheliegende Annahme, daß nur zwei ausgezeichnete Grenzzustände, die Diyl- und Chinonform, von der Temperaturabhängigkeit des gemessenen Spektral-

---

[21]) Bemerkenswert ist, daß der Ersatz der Vinylengruppe durch die Azogruppe am Farbton nur wenig ändert, während das farblose *Stilben* und orangefarbene *Azobenzol* stark kontrastieren. Auch dieser Befund spricht für eine Mesomerie, in der die Diylformen „untergetaucht" sind.

[22]) Das *m-Azo-dityl* konnte nicht optisch gemessen werden, da sein Absorptionsmaximum am kurzwelligen Rande des sichtbaren Spektralbereichs liegt.

bereichs erfaßt werden[23]), und daß beide Formen innerhalb des untersuchten Temperaturintervalls keine meßbare Farbverschiebung erfahren, dann müßten im Falle einer

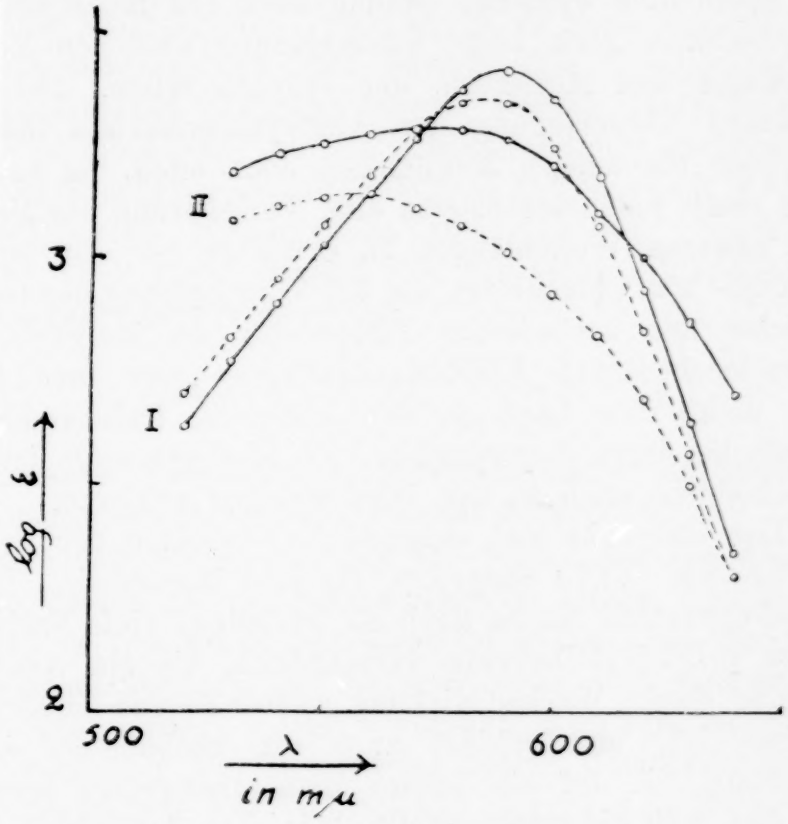


Fig. 1.

I. p-Vinylen-dityrityl — bei 15° ———— bei 55° . . . . . .

II. p-Azo-dityrityl — bei 15° ———— bei 55° . . . . . .

Valenztautomerie die bei verschiedenen Temperaturen ermittelten Kurvenscharen durch einen Punkt gehen (iso-

[23]) Andere mesomere Grenzzustände wie die vom *Trityl*:

sinngemäß auf die Polyene zu übertragenden Valenzformen dürften hier ausscheiden, zumal sich nach Ziegler und Ewald [A. 473, 176 (1929)] „keinerlei Anhaltspunke für die Existenz einer besonderen Tautomerie der Triaryl-methyle ergeben haben".

sbestischer Punkt nach A. Thiel). Da das Absorptionsminimum, in dessen Bezirk dieser Punkt liegen müßte, außerhalb des gemessenen Bereichs liegt, so läßt sich mit dem gebrachten *optischen* Befund auch für mehr als zwei Temperaturen noch keine Entscheidung zwischen Valenztautomerie und Mesomerie der Polyene fällen. Denn die gefundene Verschiebung der Absorptionsmaxima läßt die eine oder die andere Möglichkeit noch offen, da auch im Falle einer Valenztautomerie eine Verlagerung der Maxima nach anderen Wellenlängen zu erwarten ist; die Maxima der Diyl- und Chinonform, die bei Verschiebung des Gleichgewichts mit veränderter Temperatur als lediglich konzentrationsbedingte Erscheinungsformen nur ihre Höhe, aber nicht ihre Lage zu den λ-Werten ändern können, müssen bei ihrer *Superposition*, die hier gemessen ist, eine Verschiebung auch zu den Wellenlängen erfahren.

Das *chemische* und *magnetische* Verhalten der Polyene spricht, wie S. 214 dargelegt, für eine Mesomerie. Dieser Zwischenzustand macht auch die auffallend tiefe Farbe der beiden p-Ditrityl-Derivate verständlich, die ein Ausdruck für eine starke Wechselwirkung zweier Polyen-Elektronensysteme ist, und erklärt auch die beobachtete λ-Verschiebung, die auf ein labiles Elektronengefüge hinweist.

Das weiterhin festgestellte *Absinken* der Absorptionsmaxima mit *steigender* Temperatur erscheint auf den ersten Blick verwunderlich, läßt sich aber zwanglos so deuten, daß sich bei höherer Temperatur, entsprechend dem Le Chatelierschen Prinzip, der Mesomeriezustand mehr und mehr der hypothetischen energiereicheren Diradikalform nähert, für die [dem niedrigen Absorptionsmaximum des *Triphenyl-methyls* von log $\varepsilon = 2{,}81$ entsprechend[24])] ein wesentlich niedrigeres Maximum anzunehmen ist[25]).

Da der durch Abgabe von Resonanzenergie sich einstellende Zwischenzustand ein Energietal zwischen an-

---

[24]) Ziegler u. Ewald, A. **473**, 193 (1929); vgl. Burawoy, B. **63**, 3155 (1930); **66**, 228 (1933).

[25]) Vgl. das temperaturabhängige Absorptionsspektrum des *Pentaphenyl-cyclopentadienyls*, Ziegler u. Ewald, A. **473**, 178 (1929).

grenzenden Energiebergen (hier Diyl- und Chinonform) darstellt, so wird mit zunehmender Temperatur den energiereicheren Grenzformen eine größere Zustandswahrscheinlichkeit zukommen als dem mesomeren Zwischenstand. Bei den hier besprochenen Polyenen ist zu erwarten, daß sich der Zwischenzustand mit ansteigender Temperatur der energiereicheren Diylform nähert. Danach dürfte es wenig wahrscheinlich sein, daß ein scharfer Schnitt zwischen die von uns bislang hergestellten Polyene und die von E. Müller[6]) synthetisierten Biradikaloide zu legen ist. Vermutlich werden auch Verbindungen wie der violette Tschitschibabinsche Kohlenwasserstoff:

bei höheren Temperaturen paramagnetische Eigenschaften annehmen, also in den Diylzustand übergehen.

Mit dem Nachweis, daß die Polyenspektren eine bemerkenswerte Temperaturabhängigkeit zeigen, ist der erste Schritt in ein neues Arbeitsgebiet getan, das die Frage der Valenztautomerie und Mesomerie von einer ganz anderen Seite her berührt. Das vorläufige Ergebnis ist bereits jetzt mitgeteilt worden, da uns äußere Umstände nötigen, seine eingehende Bearbeitung auf längere Zeit hin zurückzustellen. Bei weiteren Untersuchungen ist es erforderlich, optische Messungen unter Miteinbeziehung des ultravioletten Spektralbereichs und bei größeren Temperaturspannen durchzuführen. Besonders geeignet für derartige Absorptionsmessungen erscheinen die von Ziegler und Mitarbeitern[26]) dargestellten *Tetraaryl-allyle* und *Bichromenyle*, bei denen die Frage der Valenztautomerie und Mesomerie der Grenzformen:

$$R_2C - CH = CR'_2 \text{ und } R_2C = CH - CR'_2$$

noch unbeantwortet ist.

---

[26]) **A. 434**, 34 (1923); **A. 504**, 189 (1933); vgl. Wittig u. Kosack, **A. 529**, 175 (1937).

Beschreibung der Versuche.

A. Präparatives.

I. Reihe des p-Vinylen-ditrityls[27]).

p,p'-Dibenzoyl-stilben. Zu einer Lösung von 7,4 g *p,p'-Dibenzoyl-α,β-diphenyl-äthan* in 20 ccm Nitrobenzol fügt man 1 ccm Brom und erhitzt das Gemisch ungefähr 15 Minuten bis zum Sieden, wobei eine lebhafte Bromwasserstoffentwicklung zu beobachten ist. Nach dem Erkalten wird der krystalline Niederschlag abgesaugt und mit Benzol nachgewaschen. Das aus Xylol umkrystallisierte Diketon schmilzt bei 234—235°. Ausbeute 5,1 g = 69 Proc. d. Th.

p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-stilben. Zu einer Aufschlämmung von 3,9 g (0,01 Mol) *p,p'-Dibenzoyl-stilben* in 50 ccm absolutem Äther läßt man langsam eine Lösung von 0,025 Mol Phenyl-lithium in Äther zufließen. Die lebhaft verlaufende Umsetzung wird durch Kühlen mit Eiswasser gemäßigt. Nach einigem Stehen zersetzt man das Gemisch mit Wasser, verjagt den Äther und krystallisiert das erhaltene Glycol aus Benzol um. Es schmilzt bei 218—218,5°. Ausbeute nahezu quantitativ.

p,p'-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-stilben. Das aus dem vorstehenden Glycol mit HCl erhaltene Dichlorid zersetzt sich bei 234° unter Rotfärbung und Gasentwicklung, wenn man es wenige Grade unter dem Zersetzungspunkt in den Schmelzpunktsapparat eintaucht. Führt man es bereits bei 100° ein, so erhält man den von Wittig und Wiemer angegebenen tieferen Zersetzungspunkt von 213—216°.

p,p'-Bis-(diphenyl-methoxy-methyl)-stilben. Zur Charakterisierung des erhaltenen Dichlorids wurde dieses in das *p,p'-Bis-(diphenyl-methoxy-methyl)-stilben* übergeführt. Zu diesem Zweck wurde 1 g *Dichlorid* in wenig heißem Dioxan gelöst und Methanol bis zum Auftreten einer schwachen Trübung zugegeben. Beim weiteren Erwärmen fiel der gebildete Glycoldimethyläther als farbloser Niederschlag aus, der aus mikroskopisch feinen Nädelchen bestand. Er wurde zunächst aus einem Gemisch von Dioxan und Methanol, dann aus Benzol umkrystallisiert. Schmelzp. 178—179°.

5,055 mg Subst.: 16,270 mg CO_2, 2,930 mg H_2O.

$C_{42}H_{36}O_2$. Ber. C 88,1 H 6,3 Gef. C 87,8 H 6,5.

p-Vinylen-dityrityl.

Wie im apparativen Teil näher beschrieben wird, erhält man das *p-Vinylen-dityrityl* durch Enthalogenierung des Dichlorids mittels Naturkupfer C. Es bildet grünlich-schwarze Krystalle mit metallischem Oberflächenglanz. Schmelzpunkt 252—255°.

[27]) Verbesserte und ergänzte Vorschrift von Wittig u. Wiemer, A. **483**, 154 (1930).

II. Reihe des p-Azo-ditrityls.

p-Nitro-tritylchlorid. Entsprechend der Darstellung nach Ziegler und Mathes[28]) wurde *p-Nitro-benzophenon-dichlorid* mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid kondensiert. Zur Reinigung des rohen *p-Nitro-tritylchlorids* wurden die besten Ergebnisse auf folgendem Wege erzielt: Das Rohprodukt wurde aus seiner benzolischen Lösung mit Petroläther gefällt, die Mutterlauge nach dem Absitzen abgegossen und der Rückstand mit Petroläther ausgewaschen. Dieser wurde nach dem Verreiben mit Seesand mit Petroläther im Soxhlet extrahiert. Nach der Umkrystallisation aus Benzin oder Cyclohexan wurde das reine Chlorid vom Schmelzp. 92—93° in einer Ausbeute von 60—70 Proc. d. Th. erhalten.

p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-hydrazobenzol (p-Hydrazo-tritanol).

Das reine *p-Nitro-tritylchlorid* wurde in siedendem Eisessig gelöst und durch Zugabe von krystallisiertem Natriumacetat verseift[29]). Eine Lösung des erhaltenen *p-Nitro-tritanols* vom Schmelzp. 97—98° (30,5 g) in 100 ccm Alkohol wurde noch warm mit einer Lösung von 80 g Ätznatron in 120 ccm Wasser versetzt. Zu diesem Gemisch, das sich in einem Kolben mit aufgesetztem Rückflußkühler befindet, gab man nach und nach 100 g Zinkstaub. Die Reaktion war zu Anfang ziemlich heftig, und der Kolbeninhalt färbte sich augenblicklich tiefrot. Durch Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Reduktion zu Ende geführt, wobei die Lösung einen hellgelben Farbton annahm. Nach dem Erkalten wurde die Flüssigkeit abgegossen und der inzwischen erstarrte Rückstand mit Wasser gewaschen und mit heißem Dioxan ausgezogen. Das entstandene *p-Hydrazo-tritanol* wurde mit Wasser ausgefällt und wegen seiner Unbeständigkeit gegen Luftsauerstoff sofort zum Azokörper oxydiert. Es bildet ein fein krystallines, hellgelbes Pulver.

Beim Erhitzen von p-Hydrazo-tritanol in Eisessig unter Ausschluß von Sauerstoff tritt die intensive blauviolette Farbe des *p-Azo-ditrityls* auf, die an der Luft wieder verschwindet und in einen schwächeren orangeroten Farbton

---

[28]) A. **479**, 116 (1930).

[29]) Vgl. Baeyer u. Villiger, B. **37**, 606 (1904).

übergeht. Hierbei bildet sich das amorphe *Peroxyd des p-Azo-dirityls;* dieses wurde dadurch charakterisiert, daß es beim Lösen in konz. Schwefelsäure und anschließendem Ausfällen mit Wasser in das *p-Azo-tritanol* überging, das nach dem Umlösen aus Benzol bei 218—218,5° schmolz und mit dem unten beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-azobenzol (p-Azo-tritanol).

Die Oxydation des p-Hydrazo-tritanols mit Brom und Alkali führte zu harzigen Produkten, die sich nur schwer reinigen ließen. Eine glatte Oxydation läßt sich auf folgendem Wege durchführen:

Die bei der Gewinnung des p-Hydrazo-tritanols erhaltene gelbe Krystallmasse wird in 150 ccm Eisessig eingetragen und unter schwachem Erwärmen auf dem Wasserbad mit einer Lösung von 7 g Chromsäureanhydrid in wenig Wasser oxydiert. Nach anfänglicher Blauviolettfärbung hellt sich die Farbe gegen Ende der Reaktion wieder auf, und das entstandene *p-Azo-tritanol* scheidet sich in kleinen orangeroten Krystallen aus. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und aus dem gleichen Lösungsmittel umkrystallisiert. Man erhält so schöne orangerote Krystalle, die jedoch Eisessig enthalten, von dem sie weder durch längeres Erhitzen auf 150° i. V. noch durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Benzol völlig befreit werden können. Nach dem Herausnehmen der Essigsäure durch Verreiben mit Natronlauge und nach dem Umlösen aus Benzol gewinnt man ein orangegelbes Pulver vom Schmelzp. 218—219°. Ausbeute (bezogen auf p-Nitro-tritanol) um 70 Proc. d. Th. Der Mischschmelzpunkt des Azo-dirityls mit *p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-stilben* vom Schmelzpunkt 218—218,5° lag bei 218—222°.

5,084 mg Subst.: 15,525 mg CO_2, 2,550 mg H_2O. — 4,671 mg Subst.: 0,220 ccm N (24°, 740 mm).

$C_{38}H_{30}O_2N_2$	Ber.	C 83,5	H 5,5	N 5,1
	Gef.	„ 83,3	„ 5,6	„ 5,3.

p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-azoxybenzol
(p-Azoxy-tritanol).

Eine Lösung von 10,1 g *p-Nitro-tritanol* und 5 g krystallisiertem Natriumacetat in 100 ccm 80-proc. Alkohol wurde in der Siedehitze bei einer Stromdichte von 5 Amp./100 cm^2 so lange elektrolytisch reduziert, bis an der Kathode eine lebhafte Wasserstoffentwicklung auftrat, und das Reaktionsprodukt in Form feiner, gelber Nadeln ausgefallen war. (Zur Elektrolyse wurden Platinelektroden, ein Tonzylinder als Diaphragma und kalt gesättigte Sodalösung als Anodenflüssigkeit verwendet.) Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig schmolz das hellgelbe *p-Azoxy-tritanol* bei 177—179°.

5,321 mg Subst.: 15,885 mg CO_2, 2,560 mg H_2O. — 4,834 mg Subst.: 0,226 ccm N (22°, 740 mm).

$C_{38}H_{30}O_3N_2$	Ber.	C 81,1	H 5,4	N 5,0
	Gef.	„ 81,4	„ 5,4	„ 5,3.

Bei fortgesetzter elektrolytischer Reduktion erhält man unter großem Stromverlust *p-Azo-tritanol*. Da die Reduktion jedoch außerordentlich langsam erfolgt, ist diese Methode zur Darstellung größerer Mengen an Azokörper ungeeignet.

p,p'-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-azobenzol (p-Azo-tritylchlorid). 10 g *p-Azo-tritanol* wurden in Chloroform oder heißem Benzol gelöst und nach Zugabe von einigen Tropfen Acetylchlorid durch Einleiten von Salzsäuregas in das Dichlorid verwandelt. Die in orangeroten Krystallen ausfallende Verbindung wurde abgesaugt, mit wenig HCl-haltigem Lösungsmittel, dann mit wasserfreiem Äther gewaschen und i. V. bei 100° getrocknet. Beim Erhitzen zersetzt sie sich unterhalb des Schmelzpunktes unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung bei 242°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

7,185 mg Subst.: 3,940 mg AgCl.

$C_{38}H_{28}N_2Cl_2$	Ber.	Cl 12,2	Gef. Cl 13,6.

p,p'-Bis-(diphenyl-methoxy-methyl)-azobenzol. Eine Lösung von *p-Azo-tritylchlorid* in heißem Dioxan wurde bis zur beginnenden Trübung mit Methanol versetzt und kurz aufgekocht. Beim Erkalten fiel der gebildete Äther in mikroskopisch feinen, orangefarbenen Nädelchen aus. Er wurde aus wenig Dioxan umkrystallisiert und schmolz bei 200—201° (nach vorherigem Sintern ab 198°).

3,004 mg Subst.: 2,575 mg AgJ.

$C_{40}H_{34}O_2N_2$	Ber.	OCH_3 10,8	Gef. OCH_3 11,3.

p-Azo-dirityl.

In ein mit reinem Stickstoff gefülltes Schlenkrohr wurden etwa gleiche Mengen an *p-Azo-tritylchlorid* und i. V. bei 350° getrocknetes Naturkupfer C gegeben. Nach Zugabe von getrocknetem Benzol, Toluol oder Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel wurden die beiden Schenkel des Rohres abgeschmolzen und die Substanz durch Umschütteln zur Lösung gebracht. Bei Zimmertemperatur allmählich, schneller beim Erwärmen nahm die Lösung einen blauvioletten Farbton an, der nach Beendigung der Reaktion auch in dünnen Schichten außerordentlich intensiv ist.

In der S. 235 beschriebenen Apparatur wurde das entstandene *p-Azo-dirityl* in krystallinem Zustande hergestellt, wobei aus Toluol kleine, in der Farbe an festes Jod erinnernde Krystalle erhalten wurden, die unter Stickstoff bei 252—255° zu einer undurchsichtigen Masse zusammenschmelzen. An der Luft verwittern die Krystalle erst im Verlauf mehrerer Tage zu einem roten Pulver.

Die Lösung entfärbt sich an der Luft bei kräftigem Umschütteln sofort. Beim Ausfällen des Oxydationsproduktes mit Petroläther oder beim Abdunsten des Lösungsmittels erhält man eine amorphe, orangerote Substanz, die nicht zur Krystallisation zu bringen ist. Es handelt sich um das *Peroxyd des p-Azo-dirityls*, das beim Lösen in konz. Schwefelsäure, Ausfällen mit Wasser und Umlösen aus Benzol das *p-Azo-tritanol* vom Schmelzp. 218—219° liefert.

Das *Peroxyd des p-Azo-dirityls* löst sich in konz. Schwefelsäure mit der gleichen karminroten Farbe wie das *p-Azo-tritanol* und *p-Azo-tritylchlorid.*

III. Reihe des m-Azo-dirityls.

m-Nitro-benzophenondichlorid. 45,4 g *m-Nitro-benzophenon*[30]) wurden mit 47 g Phosphorpentachlorid vermischt und in einem Kolben mit aufgesetztem Kühler eine Stunde auf 120—130° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids wurde der Kolbenrückstand mit Seesand verrieben und mit trocknem Petroläther extrahiert, worauf

[30]) Herrn Direktor Dr. Bayer-Leverkusen sei für die freundliche Überlassung des Präparates an dieser Stelle gedankt.

sich das Dichlorid ohne größere Verluste durch einmaliges Umkrystallisieren aus Benzin (65°) rein gewinnen ließ. Die großen gelblichen Krystalle schmelzen bei 66°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

0,500 g Subst.: 35,20 ccm 0,1-n NaOH.

$C_{13}H_9O_2NCl_2$ Ber. Cl 25,2 Gef. Cl 25,0.

m-Nitro-tritylchlorid. 28,2 g *m-Nitro-benzophenondichlorid* wurden mit 15 g fein gepulvertem Aluminiumchlorid in 300 ccm Benzol gelöst und eine Stunde lang unter Feuchtigkeitsausschluß geschüttelt. Je nach Beschaffenheit des verwendeten Aluminiumchlorids setzte die Reaktion spontan ein, wobei mit Leitungswasser gekühlt wurde, oder sie mußte durch gelindes Erwärmen eingeleitet werden. Am Boden des Kolbens schied sich nach kurzer Zeit ein dunkelrotes Öl ab, das nach beendeter Reaktion zur Entfernung der Ausgangsverbindung mit Benzol ausgeschüttelt wurde.

Nach dem Zersetzen des Rückstandes mit Eis und Salzsäure wurde das entstandene *m-Nitro-tritylchlorid*, wie beim Paraisomeren beschrieben, gereinigt. Beim Umkrystallisieren aus Benzin oder Cyclohexan erhält man büschelförmig zusammengewachsene Krystalle vom Schmelzp. 92—93°. Die Ausbeute hing von der Beschaffenheit des Aluminiumchlorids ab und erreichte 80 Proc. d. Th.

1,000 g Subst.: 30,6 ccm 0,1-n/NaOH.

$C_{19}H_{14}O_2NCl$ Ber. Cl 11,0 Gef. Cl 10,9.

m-Nitro-tritanol. Eine Lösung von *m-Nitro-tritylchlorid* wurde durch Zusatz von krystallisiertem Natriumacetat zum Carbinol verseift, das bei Zugabe von Wasser in gelblichen Krystallen ausfiel. Eine aus Cyclohexan umkrystallisierte Probe hatte denselben Schmelzpunkt von 75°, wie die von Tschacher[31]) auf anderem Wege gewonnene Verbindung. Zur weiteren Verarbeitung wurde das Rohprodukt verwendet, da die Reinigung des Carbinols wegen seiner geringen Krystallisierfreudigkeit mit erheblichen Verlusten verbunden ist.

m,m'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-azobenzol (m-Azo-tritanol).

30,5 g *m-Nitro-tritanol* (Rohprodukt) und 10 g krystallisiertes Natriumacetat wurden in 200 ccm 80-proc. Alkohol gelöst und in der Siedehitze bei einer Stromdichte von 5—7 Amp./100 cm^2 elektrolytisch reduziert. Als Diaphragma wurde eine Tonzelle verwendet, die Anode bestand aus einer Bleispirale, die Kathode aus Nickeldrahtgeflecht, als Anodenflüssigkeit diente kalt gesättigte Sodalösung. Während der Elektrolyse fiel der Azokörper in gelben, seidigglänzenden Nädelchen aus. Bei steter lehhafter Wasserstoffentwicklung war ein bedeutender Stromüberschuß notwendig.

[31]) B. **21**, 188 (1888).

Das *m-Azo-tritanol* wurde aus Benzol umkrystallisiert und schmolz bei 174—176°. Ausbeute 75 Proc. d. Th.

5,151 mg Subst.: 15,720 mg CO_2, 2,540 mg H_2O.

$C_{38}H_{30}O_2N_2$. Ber. C 83,5 H 5,5 Gef. C 83,2 H 5,5.

Das Glycol zeigt beim Lösen in konz. Schwefelsäure die gleiche karminrote Halochromie wie das Paraisomere.

m,m'-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-azobenzol (m-Azo-tritylchlorid).

Eine Lösung von *m-Azo-tritanol* in Chloroform wurde nach Zusatz einiger Tropfen Acetylchlorid mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Das Dichlorid schied sich dabei in kleinen orangefarbenen Krystallen aus, die zunächst mit HCl-haltigem Chloroform und dann mit absolutem Äther gewaschen und i. V. bei 100° getrocknet wurden. Schmelzpunkt 206—208°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

12,350 mg Subst.: 6,900 mg AgCl.

$C_{38}H_{28}N_2Cl_2$ Ber. Cl 12,2 Gef. Cl 13,8.

m,m'-Bis-(diphenyl-methoxy-methyl)-azobenzol. Da auch das vorstehende Dichlorid wie sein Paraisomeres einen zu hohen Cl-Gehalt zeigt, wurde es in den definierten Dimethyläther verwandelt. Der entsprechend dem Paraderivat hergestellte Glycoldimethyläther wurde aus einem Gemisch von Dioxan und Methanol umkrystallisiert. Die erhaltenen glitzernden Nädelchen schmolzen nach vorherigem schwachen Sintern bei 200—201°.

3,135 mg Subst.: 2,680 mg AgJ.

$C_{40}H_{34}O_2N_2$ Ber. OCH_3 10,8 Gef. OCH_3 11,3.

m-Azo-dityityl.

Eine Lösung von *m-Azo-tritylchlorid* in Benzol oder Toluol wurde unter Stickstoff nach Zugabe der gleichen Gewichtsmenge Naturkupfer C unter Lichtausschluß eine Stunde auf 80° erwärmt. Dabei färbte sich die Lösung grünlich-braun. Die Vollständigkeit der Enthalogenierung wurde durch Prüfen einer abfiltrierten Probe mit der Beilsteinprobe sichergestellt. Die beobachtete Farbe geht beim Abkühlen wieder zurück und tritt bei erneutem Erwärmen wieder auf. Bei Bestrahlung mit Sonnenlicht oder auch bei längerer Einwirkung von diffusem Tageslicht zersetzt sich die Lösung unter bleibender Braunfärbung. Es gelang nicht, das *m-Azo-dityityl* zur Krystallisation zu bringen.

IV. Einige Umsetzungen der drei Polyene.

Einwirkung von Phenyljodidchlorid.

Um die Struktur der drei erhaltenen Polyene sicherzustellen, wurden diese nach der Methode von Wittig und Wiemer[32]) mittels Phenyljodidchlorid in die zugehörigen Dichloride zurückverwandelt. Zu diesem Zweck wurden 0,6 g *Dichlorid* in Tetrachlorkohlenstoff mit Naturkupfer C in einem Schlenkschen Doppelrohr, dessen seitliche Stutzen miteinander verschmolzen sind, unter dauerndem Durchleiten von Stickstoff dehalogeniert. Nach dem Absitzen wurden einige ccm der Lösung in das andere Rohr dekantiert, mit einem Kupferdraht eine Probe entnommen und auf Halogenfreiheit geprüft. Darauf wurden in das gleiche Rohr 0,2 g *Phenyljodidchlorid* in Tetrachlorkohlenstoff eingefüllt und so lange die Radikallösung hinzu dekantiert, bis nach mehrminütigem Einwirken noch eine schwache Radikalfarbe erhalten blieb. Die entstandene Lösung wurde dann in ein Reagenzglas gegossen und das Dichlorid mit Petroläther ausgefällt. Dessen Hydrolyse führte zum Glycol zurück, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

Einwirkung von Diphenylstickstoff.

Um zu prüfen, ob sich die dargestellten Polyene mit *Diphenylstickstoff* wie das Triphenylmethyl umsetzen lassen, wurde die Existenzfähigkeit der Addukte auf folgendem Wege geprüft:

Suspensionen der *Dichloride* in Äther wurden mit der äquivalenten Menge von *Lithium-diphenylamin* (hergestellt aus einer Lösung von Diphenylamin in Äther mit der äquimolekularen Menge Phenyl-lithium) versetzt, wobei in allen Fällen die Diylfarbe auftrat. Da also das intermediär sich bildende Kondensat in das *Polyen* und *Tetraphenyl-hydrazin* zerfällt, so ist es unmöglich, umgekehrt aus diesen beiden Verbindungen das gewünschte Addukt zu gewinnen.

---

[32]) **A. 483**, 148 (1930).

Reaktionen der Polyene miteinander.

Unter Verwendung der in Fig. 2 abgebildeten Apparatur wurden nebeneinander *p-Vinylen-ditrityl* und *p-Azo-ditrityl* in äquimolarem Verhältnis hergestellt. Eine wechselseitige Umsetzung der vereinigten Lösungen war nicht zu beobachten. Die beiden Polyene krystallisieren im Gemisch aus, dessen Schmelzpunkt eine Depression von etwa 20° zeigt.

In gleicher Weise wurden *p-Vinylen-ditrityl* und *m-Azo-ditrityl* dargestellt und vereinigt. Die Lösung färbte sich bei Lichtausschluß im Verlauf mehrerer Tage von blauviolett über blau, grün, olivgrün, schließlich dunkelbraun. Krystalline Produkte konnten nicht gefaßt werden.

Als *p-Vinylen-ditrityl* und *m-Azo-ditrityl* aus einem *Gemisch* der entsprechenden Dichloride gemeinsam hergestellt wurden, traten zu Beginn der Enthalogenierung blaue Schlieren auf, die aber bald verschwanden. Nach Beendigung der Umsetzung war die Lösung gelb gefärbt. Definierte Reaktionsprodukte ließen sich auch hierbei nicht fassen.

B. Apparatives.

Zur Gewinnung der Polyene in krystalliner Form und zur Schmelzpunktsbestimmung wurde eine aus zwei kleinen, je etwa 10 ccm fassenden Schlenkröhren zusammengesetzte Doppelröhre (Fig. 2) benutzt. Vor dem Zusammensetzen wurde bei C ein Pfropf aus zusammengepreßter Glaswolle festgeschmolzen. Das Gefäß *B* enthält einige Glaskugeln.

Handhabung: Zur Verdrängung des Sauerstoffs wurde 30 Minuten lang ein schwacher Strom reinen Stickstoffs bei *E* eingeleitet, wobei der Einfüllstutzen *D* nach unten gerichtet ist. Dann dreht man *D* nach oben und füllt unter weiterem Durchleiten von Stickstoff das betreffende Dichlorid, die gleiche Gewichtsmenge Naturkupfer C und das Lösungsmittel ein, worauf das Einfüllrohr dicht an dem Reaktionsgefäß abgeschmolzen wird. Der überschüssige Stickstoff entweicht dabei durch ein Überdruckventil in eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure. Darauf wird das Rohr *E* durch fortschreitendes Erhitzen mit der Gebläseflamme zu einer Kapillare (gestrichelte Linie in Fig. 2) von etwa 2 mm Durchmesser und mindestens 10 cm Länge möglichst gleichmäßig ausgezogen. Beim Abschmelzen dieser Kapillare sorgt man durch Erwärmung des Gefäßes *B* dafür, daß nach erfolgter Abkühlung im Innern der Apparatur ein geringer Unterdruck entsteht. Im Gefäß *A* läßt man nun die Dehalogenierung vor sich gehen und gießt nach beendeter Reaktion die heiße Lösung aus *A* in das Gefäß *B*. Dabei hält das bei *C* befindliche Glasfilter etwa mitgeschwemmte Kupferteilchen zurück. Kommt der Durchfluß der Lösung wegen der

Enge der Verbindungsröhre zum Stillstand, so kann man durch Erwärmen von *A* und Abkühlen von *B* die Lösung herüberdrücken. Falls die Konzentration in *B* zu gering ist, um eine genügende Krystallisation zu gestatten, wird ein Teil des Lösungsmittels nach *A* zurückdestilliert und so die Lösung eingeengt. Mit zurückdestilliertem Solvens wird der Rückstand gewaschen, und nachdem auch die Waschflüssigkeit zurückgegossen wurde, erfolgt die Trocknung durch gelindes Erwärmen von *A* und Abkühlen des Gefäßes *B* mit einer Kältemischung von Aceton–Kohlensäure. Bei Anwendung von Toluol als Lösungsmittel wurde 10 Stunden getrocknet.

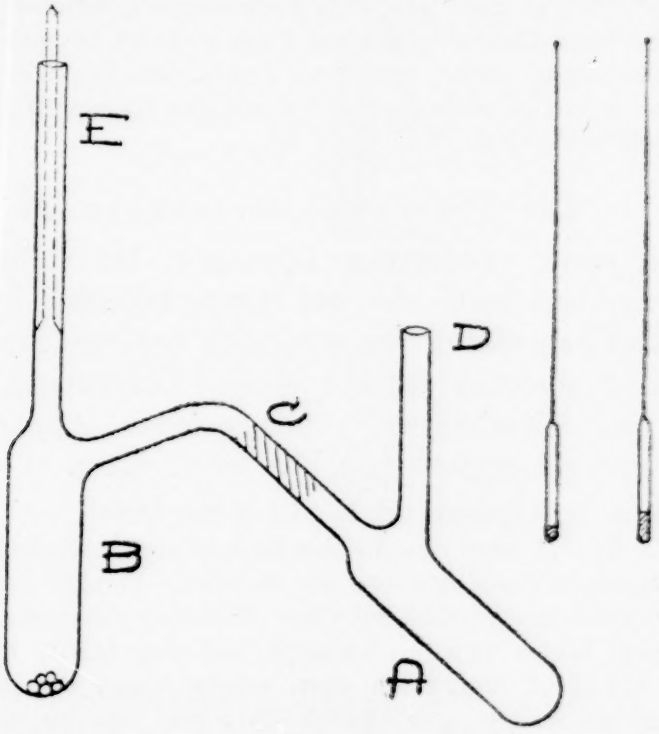


Fig. 2.

Die tiefgekühlten Gefäße *A* und *B* werden nun durch Abschmelzen des Verbindungsrohres bei *C* voneinander getrennt. Mit einer möglichst kleinen Gebläseflamme, mit der die Operation schnell durchzuführen ist, wird eine zu starke Erwärmung des abgeschlossenen Gasraumes und Aufblasen des erweichten Glases vermieden.

In dem abgetrennten Gefäß *B* wird die Substanz durch Schütteln der Glaskugeln pulverisiert. Durch entsprechendes Drehen der Apparatur füllt man die Glaskugeln und die gepulverte Substanz in den noch vorhandenen Ansatz des Verbindungsrohres *C*. Von dort aus kann man jeweils einige Körnchen des Polyens in die nach unten geneigte Kapillare geben. Beim Klopfen an die Glaswände setzt sich am Boden ein zur Schmelzpunktsbestimmung geeigneter Pfropf ab. In

einiger Entfernung von diesem zieht man das Röhrchen zu einer feinen Kapillare aus und schmilzt nach etwa 10 cm ab. Aus dem zurückgebliebenen Teil läßt sich in gleicher Weise eine weitere Anzahl solcher Röhrchen herstellen. Man bewahrt so das Präparat unter Stickstoff und innerhalb einer sehr dünnen Glaswand auf, die einen schnellen Temperaturausgleich mit der Heizflüssigkeit des Schmelzpunktsapparates gestattet.

Bei der Ausführung der Schmelzpunktsbestimmung ist zu beachten, daß das Innere des Röhrchens unter geringem Unterdruck steht. Daher wird die Kapillare erst geöffnet, wenn die Temperatur 150° erreicht hat. Der nun vorhandene Überdruck kann entweichen, und bei weiterem langsamen Ansteigen der Temperatur erfolgt der Schmelzvorgang unter normalem Druck und in einer Stickstoffatmosphäre, da der ausströmende Stickstoff das Hineindiffundieren von Luftsauerstoff verhindert.

Die Absorptionsmessungen

mußten in stark verdünnten Lösungen, bei völligem Ausschluß von Sauerstoff und bei verschiedenen, genau bekannten und konstanten Temperaturen durchgeführt werden. Die letzte Bedingung machte einige Änderungen der von Wittig und Mitarbeitern[33]) angegebenen Apparatur zur Messung der Absorption von Radikalen nötig.

Die benutzte Apparatur ist in Fig. 3 abgebildet.

A und *B* sind zwei durch eine bogenförmige Glasröhre miteinander verbundene Schlenkrohre, die in einem Winkel von etwa 20° zueinander geneigt sind und bei einer Füllhöhe von etwa 15 cm und einer lichten Weite von 4—5 cm je 100 ccm Inhalt haben. Das graduierte Gefäß *A* läuft nach oben schräg hinter die Bildebene in ein etwa 10 cm langes, gewinkeltes Rohr aus, das an seinem Ende ein trommelförmiges Gefäß *C* mit einem Einfüllrohr *b* trägt. Diese Teile sind so aneinander gesetzt, daß sich von *B* aus gesehen die Form eines nach vorn geneigten *Z* ergibt. Seitlich ist das Gefäß *A* durch ein Glasrohr mit der Küvette *K* verbunden.

Diese wurde von der Firma Zeiß-Jena hergestellt. Sie hat eine Schichtlänge von genau 100 mm, das innere Rohr mit dem freien Durchmesser von 20 mm ist von einem weiteren Glasrohr mit zwei Schlauchstutzen umgeben. Die optisch bearbeiteten Planfenster sind sowohl mit dem Innenrohr als auch mit dem äußeren Mantel verschmolzen.

Handhabung: Der Apparat wird durch aufeinanderfolgendes Ausspülen mit Wasser, Alkohol und Äther gereinigt und gut getrocknet.

---

[33]) B. **65**, 773 (1932).

Dann wird der Stutzen *a* über ein Überdruckventil und einen Absperrhahn mit einer Osramstickstoffbombe, *b* über ein Chlorcalciumrohr und einem Verschlußhahn mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden. Durch mehrmaliges Evakuieren und Einfüllen von Stickstoff kann man den in der Apparatur befindlichen Sauerstoff bis auf geringe Spuren verdrängen.

Die mit Stickstoff gefüllte Apparatur wird nun beschickt. In ununterbrochenem, schwachen Gasstrom wird mit einem Wägeröhrchen, dessen Spitze bei *b* eingeführt wird, eine genau gewogene Menge (etwa 20—30 mg) des betreffenden reinen Dichlorids und etwa die

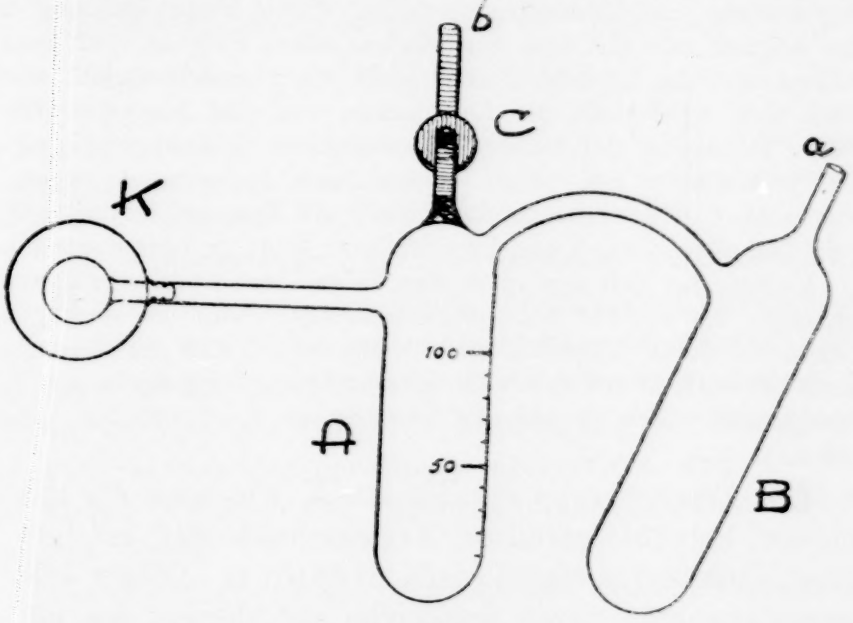


Fig. 3.

gleiche Menge getrocknetes[34]) Naturkupfer *C* eingefüllt. Man läßt dann den Stickstoff bei *b* eintreten und füllt in das Rohr *B* 0,3 g *p,p'-Bis-(diphenyl-chlormethyl)-stilben*, die gleiche Gewichtsmenge Naturkupfer *C* und 70—80 ccm Lösungsmittel. Darauf werden die Stutzen *a* und *b* abgeschmolzen. Das in *B* eventuell beim Erwärmen sich bildende Polyen dient dazu, die letzten Reste Sauerstoff aus der Apparatur zu entfernen. Man dekantiert zu diesem Zweck einen kleinen Teil der Lösung in das Gefäß *A* und die Küvette *K*. Die Apparatur wird mit der am besten handwarmen Lösung so lange durchgespült, bis sich nach anfänglichem Entfärben die jeweils wieder nachgefüllte Lösung nicht mehr verändert. Bei diesen Vorgängen bleibt die in *C* befindliche Substanz unverändert und kann am Boden der Trommel entlanggleiten, ohne mit der Spülflüssigkeit in Berührung zu kommen.

[34]) Nach Schmidlin, „Das Triphenylmethyl", S. 51, Stuttgart (1914).

Nachdem nun aller Sauerstoff entfernt ist, wird die Lösung aus *K* und *A* in das Gefäß *B* zurückgegossen. Man destilliert einen Teil des Solvens zurück, indem man bis zum Sieden der Flüssigkeit erhitzt und *A* mit Eiswasser kühlt. Um ein stoßweises Sieden, das auch durch Zugabe von Siedekapillaren nur unvollkommen verhindert wird, zu vermeiden, empfiehlt es sich, nicht mit einem Wärmebad zu arbeiten, sondern die Lösung vorsichtig durch Fächeln mit der freien Flamme eines Bunsenbrenners einige Zentimeter unterhalb des Flüssigkeitsspiegels zu erhitzen. Sollte dabei etwas Lösungsmittel nach *C* hinüberdestillieren, so schadet das nichts, da jetzt bei einsetzender Dehalogenierung ein Konzentrationsfehler durch Peroxydbildung nicht mehr möglich ist. Mit dem destillierten reinen Solvens spült man das Gefäß *A* und die Küvette durch, gießt die Waschflüssigkeit nach *B* zurück und wiederholt die Destillation und das Ausspülen bis zur völligen Reinigung der beiden Apparateteile. Hierauf destilliert man einen bestimmten Teil (etwa 50 ccm) nach *A*, schwenkt einen Teil davon nach *C* und schlämmt den Inhalt der Trommel in das Gefäß *A*, wo die Dehalogenierung gegebenenfalls zu Ende geführt werden kann.

Es befindet sich nun in *A* eine Polyenlösung von bekannter Konzentration. Ist sie für Absorptionsmessungen noch zu stark gefärbt, so kann sie durch Abgießen eines bestimmten Teiles (Graduierung des Rohres *A*) nach *B* und durch Zurückdestillieren der berechneten Menge Lösungsmittel nach *A* auf die gewünschte Konzentration gebracht werden.

Die Temperierung der Küvette K wie auch der mit dem gleichen Solvens gefüllten Vergleichsküvette erfolgte mit einem Ultrathermostaten nach Höppler. Dieser läßt das Temperierwasser durch Schläuche zirkulieren, die mit den beiden Stutzen am Mantel der Küvetten verbunden sind. Der Versuch, bei Temperaturen unter dem Taupunkt zu arbeiten, mußte aufgegeben werden, da sich die Küvettenfenster rasch beschlagen. Nach oben waren einer Temperatursteigerung wegen der Empfindlichkeit des Verbundglases der Küvetten Grenzen gesetzt. Die Messungen wurden bei 15 und 55° vorgenommen.

Für die Absorptionsmessungen wurde die Neukonstruktion des Spektralphotometers von König und Martens benutzt. Mangels einer Lichtquelle mit geeigneten Linienspektren wurden die Messungen mit weißem Licht durchgeführt. Objektiv- und Okularspalt wurden dabei so eng wie möglich gewählt, um bei der starken Krümmung der Kurven keine verzerrten Werte zu erhalten.

C. Die Absorptionsmessungen.

Die Aufnahme der Absorptionskurven wurde nur beim *p-Vinylen-ditrityl* und *p-Azo-ditrityl* durchgeführt; die Messungen bei dem für das Mesomerieproblem weniger wichtigen *m-Azo-ditrityl* ließen sich wegen der ungünstigen Lage des Absorptionsmaximums nicht genau genug ausführen. Die Konzentration c der untersuchten Lösungen war 0,0001[35]), ihre Schichtdicke d betrug stets 10 cm.

Die Extinktionswerte wurden nach der Gleichung:

$$\varepsilon = \frac{\log tg\,\alpha_1 - \log tg\,\alpha_2}{c \cdot d}$$

berechnet, in der ε die molare Extinktion, α_1 und α_2 die bei den Messungen erhaltenen Schwächungswinkel, c die molare Konzentration und d die Schichtdicke der Lösung bedeuten.

Die Fehlergrenze für die *absoluten* Extinktionswerte läßt sich nicht genau ermitteln, da geringe Konzentrationsfehler nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Das ist für die Auswertung der Versuchsergebnisse ohne Belang, da hier die relative Veränderung der Extinktionen bei wechselnden Temperaturen interessiert, und da die beobachteten Effekte weit außerhalb der möglichen Fehlergrenzen liegen.

Um die Möglichkeit auszuschalten, daß die Verschiebung der Absorptionsmaxima bei wechselnden Temperaturen durch eine Zersetzlichkeit der Polyenlösung vorgetäuscht wird, wurde die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse geprüft und sichergestellt. Man fand z. B., daß das Absorptionsmaximum bei 55° seine Lage unverändert beibehält, wenn man nach der Aufnahme der Absorptionskurve das Maximum noch einmal bestimmte, und wenn man nach den Messungen bei 55° und dann bei 15° zur ersten Temperatur von 55° zurückkehrte.

Die Bestimmung der Maxima bei verschiedenen Konzentrationen ergab in den Bereichen kleiner Konzentrationen

---

[35]) Diese Konzentration gilt streng nur für die Temperatur bei 15°. Für 55° errechnet sich aus dem Ausdehnungskoeffizienten (bei 0—90°) für Toluol $\alpha = 0{,}001109$ ein Wert von 0,000096 für c, der bei der Berechnung der ε-Größen berücksichtigt wurde.

gleichbleibende Werte. Daraus folgt die Gültigkeit des Beerschen Gesetzes und somit die vollständige Dissoziation der untersuchten Polyene.

p-Vinylen-dityrityl in Toluol.

λ in mμ	log ε bei 15°	log ε bei 55°
520	2,63	2,70
530	2,77	2,82
540	2,90	2,95
550	3,03	3,07
560	3,14	3,18
570	3,26	3,28
580	3,37	3,34
590	3,41	3,34
600	3,35	3,24
610	3,18	3,07
620	2,93	2,84
630	2,64	2,57
640	2,35	2,30

p-Azo-dityrityl in Toluol.

Da *p-Azo-tritylchlorid* mit Naturkupfer *C* erst in der Wärme merklich reagiert, wurde die Enthalogenierung durch einstündiges Erwärmen auf 80° zu Ende geführt. Als Hilfsradikal diente das *p-Vinylen-dityrityl.*

λ in mμ	log ε bei 15°	log ε bei 55°
530	3,19	3,08
540	3,23	3,11
550	3,25	3,13
560	3,27	3,14
570	3,28	3,11
580	3,28	3,07
590	3,26	3,01
600	3,20	2,94
610	3,10	2,83
620	3,00	2,69
630	2,86	2,50
640	2,70	2,30

Weitere Versuche über den biologischen Abbau der Essigsäure.

Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge LIII;

von *Heinrich Wieland* und *Christian Rosenthal*.

Mit 1 Figur im Text.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 12. März 1943.)

Die in der vorangehenden Abhandlung[1]) mitgeteilte Beobachtung, daß Essigsäure von Rinderniere mit erheblicher Geschwindigkeit verbraucht wird, hat zu der Frage nach dem Mechanismus dieses oxydativen Abbaus keinen Beitrag gebracht. Es liegt an sich die Vorstellung am nächsten, daß die Reaktion über die Citronensäure verläuft, die durch direkte Anlagerung von Essigsäure an Oxalessigsäure entstehen könnte und von der wir nachgewiesen haben, daß sie durch Nierenbrei rasch abgebaut wird.

Für die Hefe ist dieses Prinzip der Citronensäure-Synthese in der wichtigen Arbeit von R. Sonderhoff und H. Thomas dadurch bewiesen, daß diese Autoren beim Einsatz von trideuterierter Essigsäure $HOOC—CD_3$ eine *zweifach* deuterierte Citronensäure erhielten[2]). In einer anderen Untersuchung konnten Sonderhoff und Deffner zeigen[3]), daß die Menge der gebildeten Citronensäure bedeutend erhöht wird, wenn man den aeroben Abbau der Essigsäure durch Hefe in Gegenwart von *Oxalessigsäure* vor sich gehen läßt. Durch diese Versuche würde in dem von Knoop und Martius in vitro durchgeführten und auch auf die vitale Reaktion übertragenen Schema der Citronensäurebildung aus Oxalessigsäure und Brenztraubensäure diese zweite Säure durch Essigsäure ersetzt.

[1]) A. **548**, 255 (1941).
[2]) A. **530**, 195 (1937).
[3]) A. **536**, 36 (1938).

Indessen enthielten die Ergebnisse der Versuche mit deuterierter Essigsäure einen Befund, der uns damals veranlaßte, diesen Abbauweg für die Essigsäure abzulehnen. Die *Bernsteinsäure*, die neben der dideuterierten Citronensäure isoliert wurde, enthielt ebenfalls nahezu zwei Atome schweren Wasserstoffs. Sie sollte aber, wenn sie aus der zweifach deuterierten Citronensäure entstanden war, nur *ein* Atom Deuterium enthalten.

In dem Bestreben, Näheres über die aerobe Umsetzung der Essigsäure im Säugetierorganismus zu erfahren, haben wir die *Acetessigsäure* in unsere Untersuchung hereingezogen. Man weiß von ihr, daß sie in verschiedenen Organen, namentlich in der Leber, aus Essigsäure synthetisiert wird, ist aber über ihre biologische Bedeutung noch recht wenig unterrichtet. Das Auftreten von Acetessigsäure bei der Zuckerharnruhr läßt ihre Beteiligung am Kohlehydrat–Stoffwechsel erkennen.

In einleitenden Versuchen wurde der Sauerstoff-Stoffwechsel von Kaninchenniere bei Gegenwart von *Acetacetat* untersucht[1]). Er überschritt den leeren Ansatz um 10 bis 12 Proc., 63 Proc. der eingesetzten Acetessigsäure waren nach $2^1/_2$ Stunden umgesetzt (Fig. 1). Dies besagt noch nichts, weil mit der enzymatischen Spaltung der Acetessigsäure in Essigsäure gerechnet werden muß[2]) und man weiß von der Essigsäure, daß sie die Sauerstoffaufnahme durch Niere steigert[3]). Schüttelt man aber Nierenschnitte bei Gegenwart von Acetacetat *und Oxalacetat* unter Sauerstoff, so wird ein Mehr von über 40 Proc. an Gas verbraucht. Oxalacetat allein bewirkt eine Steigerung um nur 6—9 Proc. über den Leerversuch.

Mit diesen Feststellungen war angedeutet, daß ein enzymatisch gebildetes Kondensationsprodukt aus Acetessigsäure und Oxalessigsäure die Vorstufe des verstärkten bio-

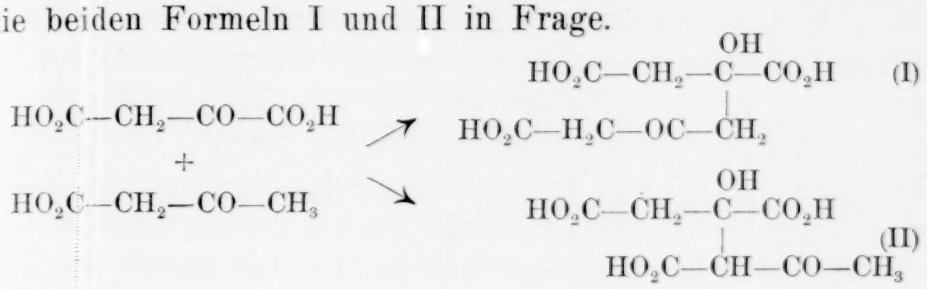
---

[1]) Gleichartige Versuche haben Wheatley u. Quastel mit Nieren von Meerschweinchen und Ratte beschrieben. Bioch. J. **29**, 2273 (1935).

[2]) A. L. Lehninger, J. Biol. Chem. **149**, 1 (1941).

[3]) **A. 548**, 257 (1941).

logischen Abbaus bilde. Für seine Konstitution kommen die beiden Formeln I und II in Frage.



I wäre als *Citroylessigsäure*, II als *Acetylcitronensäure* zu bezeichnen.

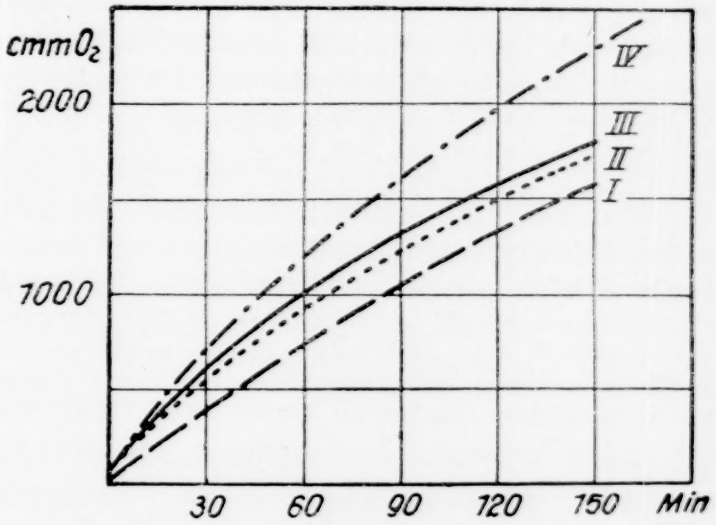


Fig. 1. Kaninchennierenschnitte*).
I: Leer. II: Oxalessigsäure. III: Acetessigsäure.
IV: Acetessigsäure + Oxalessigsäure.

Aus den beiden β-Ketosäuren kann in der Zelle durch hydrolytische Spaltung („Säurespaltung") *Citronensäure* entstehen, über deren Abbau durch Niere in der letzten Mitteilung (a. a. O. S. 265) berichtet wurde.

Die Versuche, in präparativen Ansätzen mit Rinderniere Citronensäure oder ihr Vorprodukt zu isolieren, hatten gleich zu Anfang einen besseren Erfolg als frühere, nicht veröffentlichte Bemühungen, denen Oxalessigsäure + Brenztraubensäure zugrunde gelegt war. Bei einer Reaktions-

*) Eine Methode zur mechanischen Bereitung von Organschnitten wird im Anhang (S. 259) beschrieben.

dauer von 3 Stunden wurden unter Einsatz von Oxalessigsäure und Acetessigsäure bei den unten wiedergegebenen Versuchsbedingungen bis zu 50 mg Citronensäure nachgewiesen, erheblich mehr, als aus den beiden, der Niere getrennt dargebotenen Säuren erhalten wurde. Dies gelang besonders gut mit Kaninchenniere, von der Citronensäure langsamer abgebaut zu werden scheint als von der Niere des Rindes.

Als wir das Verfahren anwandten, das früher zur Erfassung der Citronensäure bei der Umsetzung von Acetat durch *Hefe* erfolgreich gewesen war, wurde ein ganz einwandfreies Ergebnis erzielt. Wenn man dem Reaktionsgemisch von Niere, Oxalacetat und Acetacetat *Barium-Ionen* zufügte, wurde in zahlreichen Versuchen bis zu 80 Proc. des eingesetzten Acetacetats, nach der Methode von Kometiani als Pentabromaceton bestimmt, an *Citronensäure* vorgefunden. Die Säure selbst wurde nach Überwindung einiger Schwierigkeiten in reinem, krystallisiertem Zustand isoliert und einwandfrei als Citronensäure sichergestellt. Dies war notwendig, weil die Bestimmung des Reaktionsproduktes als Pentabromaceton nicht eindeutig ist.

Ohne organisches Material wurde aus Oxalacetat und Acetacetat unter keinerlei Bedingungen des Mediums ein Reaktionsprodukt erhalten, das mit Brom Pentabromaceton lieferte. Mit Acetacetat und mit Oxalacetat allein, ebenso auch mit Acetat wurde durch Niere ebenfalls Citronensäure gebildet, aber in viel geringerer Menge als im kombinierten System Acetacetat-Oxalacetat.

Besonders bemerkenswert war die Hereinbeziehung der *Brenztraubensäure*. Unter denselben Bedingungen, zusammen mit Oxalessigsäure, der Niere unter Sauerstoff vorgesetzt, steigert sie zwar gegenüber dem Ansatz mit Oxalacetat-*Acetat* die Bildung der Citronensäure, erreicht aber nur 35—50 Proc., in einem Höchstfall 70 Proc. der bei Gegenwart von Acetacetat-Oxalacetat nachweisbaren Menge. Über die Bildung von Citronensäure aus Oxalessigsäure in der Katzenniere hat vor einigen Jahren F. L. Breusch[1]) berichtet.

[1]) Bioch. J. **33**, 1757 (1939).

Ausführung der Versuche.

Die Nieren vom Rind wurden dem frisch geschlachteten Tier entnommen, auf Eis gelegt und sofort verarbeitet. Das Material wurde vom Fett befreit, durch einen Fleischwolf gedreht und in Mengen von meist 40 g zu den Versuchen verwendet, von denen meist 5 oder mehr gleichzeitig und mit Material aus dem gleichen Organ in Gang gebracht wurden. Ein Leerversuch lief immer nebenher. Beginn $1^1/_2$—2 Stunden nach der Tötung des Tieres. Der Nierenbrei wurde in 100 ccm Ringer-Krebs-Phosphat-Lösung und 25 ccm $^m/_{10}$-Phosphatpuffer p_H 7,4 oder auch, ohne Änderung der Ergebnisse, in 0,8-proc. NaCl-Lösung suspendiert.

Acetessigsäure und Oxalessigsäure wurden in Form der wäßrigen Lösungen ihrer neutralen Natriumsalze zugegeben. Aus der Lösung des acetessigsauren Natriums, die durch kalte Verseifung von Acetessigester jeweils frisch bereitet wurde, entfernte man den Alkohol i. V. Dies wurde später unterlassen, nachdem in vergleichenden Versuchen festgestellt war, daß der Alkohol auf den Verlauf der Reaktion keinen Einfluß hat. Vorteilhafter ist die Verwendung des Acetessigsäure-*methyl*-esters, der bereits nach 4 Stunden bei 25° verseift ist.

Die Ansätze wurden, wie dies früher beschrieben worden ist, in geräumigen, mit Sauerstoff gefüllten Flaschen (Gasraum etwa 800 ccm) im Thermostaten bei 37° geschüttelt. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 ccm 50-proc. Schwefelsäure angesäuert, mit Wolframat enteiweißt und in einer Probe der klaren Lösung die entstandene Citronensäure bestimmt.

Da die Citronensäure im Gewebe mit Isocitronensäure und Aconitsäure im Gleichgewicht steht, *überschreitet die Menge der wirklich entstandenen Citronensäure* die im folgenden angegebenen, analytisch ermittelten Mengen *um etwa 15 Proc.*

Synthese der Citronensäure durch Kaninchenniere.

Es wurden jeweils 10 g Nierenbrei verwendet. Übrige Bedingungen, die für Rinderniere angegebenen. Versuchsdauer 3 Stunden.

Tabelle 1.

Nr.	Mmol Acetacetat	Mmol Oxalacetat	mg Citronensäure
1	1	1	11,9
2	1	1	6,3
3	2	2	26,6
4	—	2	6,5
5	4	4	26
6	5	5	66

Der letzte Ansatz enthielt 25 g Nierenbrei. Vol. 120 ccm + 50 ccm Puffer. Er entspricht auch im Ergebnis dem Ansatz 3. In Versuchen ohne Acetacetat–Oxalacetat wurde keine Citronensäure gefunden.

Synthese von Citronensäure durch Rinderniere.

Die ersten der nachstehenden Versuche belegen die Tatsache, daß die aus Acetacetat und Oxalacetat gebildete Citronensäure noch nach einigen Stunden nachgewiesen werden kann. Nach den angegebenen Zeiten ist zu Anfang zugesetzte Citronensäure verschwunden. Zweifellos wird der Abbau der Citronensäure durch noch vorhandene Acetessigsäure gehemmt.

Tabelle 2.

Nr.	g Nierenbrei	Dauer Min.	Acetacetat	Oxalacetat	Citronensäure mg
1	30	90	2	2	29
2	40	180	1	2	44
3	60	180	2	2	22
4	60	180	4	2	34
5	60	180	4	4	52
6	40	180	2	2	33

Bei gleichartigen Versuchen wurden mitunter auch nur wenige Milligramm Citronensäure gefunden.

Versuche unter Zugabe von Barium-ionen.

Ansatz: 80 g Nierenbrei, 200 ccm 0,8-proc. NaCl Lösung. Gas: Sauerstoff, Dauer 4 Stunden.

Tabelle 3.

Nr.	Acetacetat Mmol	Oxalacetat Mmol	Baacetat Mmol	Citronensäure geb.	
				mg	Mmol
1	4	3	4	242	1,26
2	4	4	4	300	1,56
3	4	–	4	0	—
4	–	3	4	40	0,25
5	–	–	–	2	—

In dieser Reihe wurden noch 2 Parallelversuche unter Zugabe von *Brenztraubensäure* ausgeführt.

6	4 Mmol Pyruvat + 4 Mmol Ba-acetat	10	0,05
7	4 Mmol Pyruvat + 4 Mmol Ba-acetat + 4 Mol Oxalacetat	114	0,59

Bei einer Anordnung wie 2 *ohne Gewebe* oder mit gekochtem Gewebe wurde keine Spur Citronensäure gefunden, auch nicht, wenn der p_H-Wert der Lösung weitgehend geändert wurde.

In der Warburg-Apparatur wurde der Einfluß von zugesetztem $Ba^{..}$ auf die Sauerstoffaufnahme von *Kaninchenniere* untersucht. Das Gewebe, je 0,6 g, war in der Latapiemühle zerkleinert. Sowohl im Leerversuch, wie in den Ansätzen mit Acetacetat ($^m/_{120}$) wurde bei Gegenwart von $^m/_{120}$-$BaCl_2$ eine Verminderung des Gasverbrauchs um 50 Proc. gefunden.

Vergleichende Versuche unter Sauerstoff und Stickstoff.

Bedingungen wie vorher. Je 4 Mmol Ba-acetat.

Tabelle 4.

Nr.	Gas	Acetacetat	Oxalacetat	Citronensäure gef.	
				mg	Mmol
1	O_2	4	3	249	1,3
2	O_2	–	3	23	0,12
3	Luft	4	3	25	0,13
4	N_2	4	3	16	0,08
5	N_2	–	3	10	0,05

Zu 3: In späteren Versuchen wurde eine erheblich größere Citronensäureausbeute bei Gegenwart von *Luft* erhalten, vor allem, wenn man das optimale Verhältnis Oxalessigsäure/Acetessigsäure 2/1 anwandte (vgl. S. 255), jedoch erhält man auch dann höchstens 80 Proc. der Citronensäure, die in Gegenwart von reinem Sauerstoff gebildet wird.

Der Ersatz von Bariumacetat durch Bariumchlorid ändert wenig an der Menge der gebildeten Citronensäure, ein Beweis, daß die Essigsäure unbeteiligt bleibt.

Für die Versuche (vgl. Tab. 5) der folgenden Reihe sind nur 30 g Nierenbrei verwendet, dazu 80 ccm 0,8-proc. NaCl-Lösung.

Die Versuche 5, 6 und 7 wurden ohne Barium angesetzt, zu 6 wurden nach 25 Min. 2 Mmol Ba^{++} zugefügt. In 6 hat sich die Menge der gebildeten Citronensäure nach weiteren 65 Min. gegenüber 5 nicht erhöht, während sie in

Tabelle 5.

Nr.	Acetacetat Mmol	Oxalacetat Mmol	$BaCl_2$ Mmol	Dauer Min.	Citronensäure	
					mg	Mmol
1	2	2	0,2	80	42	0,22
2	1	2	2	80	116	0,6
3	1	4	2	80	159	0,81
4	2	2	2	90	119	0,62
5	2	2	–	25	42	0,22
6	2	2	2	25 + 65	42	0,22
7	2	2	–	90	29	0,15

7 deutlich abgenommen hat. Die Umsetzung von Acetacetat und Oxalacetat ist also nach 25 Min. bereits zu Ende gegangen, die entstandene Citronensäure bleibt unter dem Einfluß des Ba" erhalten, während sie ohne Barium aerob abgebaut wird. In weiter unten wiedergegebenen Versuchen, die dem Versuch 5 Tab. 5 entsprechen, wurde übrigens nach 25 Min. wesentlich mehr Citronensäure gefunden. (Vgl. unter Geschwindigkeit der Citronensäurebildung S. 250.)

Die Versuche 2, 3 und 4 unterrichten über die für die Citronensäureausbeute maßgebende Rolle der Acetessigsäure. Während Oxalessigsäure im Gewebe rasch zerfällt, besitzt ihre Partnerin eine gewisse Beständigkeit. Daher wurden aus einem Mmol Acetessigsäure mit dem doppelten und vierfachen Äquivalent Oxalessigsäure 0,6 (Versuch 2) und sogar 0,81 (Versuch 3) Mmol Citronensäure gebildet. Da aus Oxalessigsäure allein auch schon Citronensäure in Gegenwart von Barium entsteht, war es notwendig, jene Verhältnisse durch die folgenden Versuche zu bestätigen.

Tabelle 6.

40 g Nierenbrei 100 ccm 0,8-proc. NaCl-Gas: Sauerstoff. 2 Mmol $BaCl_2$

Nr.	Acetacetat	Oxalacetat	Citronensäure gef.	
			mg	Mmol
1	1	2	165	0,85
2	2	2	172	0,96
3	–	2	60	0,25

Wie man beim Vergleich von 1 und 2 sieht, bleibt die Menge der gebildeten Citronensäure ungefähr gleich, obwohl die Acetacetat-Konzentration in 2 doppelt so groß ist wie in 1. Die entscheidende Rolle der Acetessigsäure erkennt man bei der Berücksichtigung von Versuch 3.

Isolierung und Identifizierung der Citronensäure.

Die Citronensäure ist bisher nur nach Kometiani als Pentabromaceton bestimmt worden. Da auch die „Procitronensäure" nach dieser Methode Pentabromaceton liefern wird, mußte einwandfrei sichergestellt werden, daß wirklich Citronensäure vorlag.

Die Abtrennung der verhältnismäßig geringen Menge Citronensäure — auf 40 g Nierenbrei kommen etwa 200 mg Säure — von den vielen Begleitsubstanzen gestaltete sich viel weniger einfach als früher im Fall der Hefe. Die Ausfällung als *Chininsalz* ist nicht nur mit schlechten Ausbeuten verbunden, sondern bringt auch die C_4-Dicarbonsäuren, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure in den Niederschlag, da sie alle schwer lösliche Chininsalze bilden.

Bei allen Versuchen wurde die vorgereinigte, schwefelsaure Versuchslösung erschöpfend mit Äther extrahiert und der Inhalt der Ätherlösung in ziemlich verdünnter wäßriger Lösung mit Barytlauge neutralisiert. Auf diese Weise und dadurch, daß der Bariumsalz-Niederschlag noch mehrfach mit Wasser ausgezogen wird, gelingt es, die leichter löslichen Ba-Salze der Begleitsäuren abzutrennen. Es folgte dann noch eine Reinigung über das Bleisalz. Sehr gut läßt sich die noch nicht ganz reine Säure über das gut krystallisierte tertiäre Na-Salz weiter reinigen. Man erhält dieses durch vorsichtigen Zusatz von Methylalkohol zu der wäßrigen Lösung in schönen glänzenden Blättchen (F. Lynen).

8 Ansätze mit je 40 g Rindernierenbrei, die mit Acetacetat (1 Mmol), Oxalacetat (2 Mmol) und $BaCl_2$ (2 Mmol) 35 Minuten lang unter Sauerstoff geschüttelt worden waren, wurden vereinigt und nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure enteiweißt; das Gewebe wurde dann abzentrifugiert. An Citronensäure wurden im ganzen 1,39 g bestimmt, die Lösung enthielt 0,98 g. Sie wurde mit Natronlauge neutralisiert und auf 60 ccm eingedampft. Erneute Bestimmung: 0,82 g Citronensäure. Für die weitere Verarbeitung blieben 0,74 g.

Nach Zugabe von 20 ccm 50-proc. Schwefelsäure wurde 35 Stunden lang mit Äther extrahiert, die Ätherlösung, etwa 50 ccm, sodann 4-mal mit je 40 ccm Wasser ausgeschüttelt. Im Wasser bestimmt: 0,63 g Citronensäure. Von der Lösung wurde ein Anteil, der 0,38 g davon enthielt, weiter verarbeitet. Nach Eindampfen auf 50 ccm wurde mit Barytlauge alkalisch gemacht, abgesaugt und der Niederschlag dreimal mit je 5 ccm Wasser ausgewaschen. In Lösung und Waschwasser wurden 80 mg Citronensäure bestimmt.

Das Bariumsalz wurde nun mit 20 ccm $^n/_1$-Salpetersäure ausgekocht und die Lösung nach Zusatz von 2 g Natriumacetat mit 1,4 g Bleiacetat gefällt. Das Bleisalz wurde dreimal mit je 5 ccm Wasser ausgewaschen und, in 20 ccm Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die vom Bleisulfid abfiltrierte Lösung war noch bariumhaltig und mußte mit verdünnter Schwefelsäure davon befreit werden. Die von $Ba^{\cdot\cdot}$ und SO_4'' freie Lösung wurde nun abermals mit 1 g Bleiacetat gefällt. Nach der Zerlegung des Bleisalzes und nach Eindampfen der Lösung hinterblieb ein Rückstand von 257,6 mg, der beim Anreiben sofort krystallisierte und sich aus Äther zu *reiner Citronensäure* umkrystallisieren ließ. Schmelzp. 149—150°. 24,6 mg verbrauchten 3,77 mg $^n/_{10}$-NaOH. Ber. 3,80 ccm.

Durch vorsichtigen Zusatz von Methanol zur Lösung des Salzes wurde dieses in der schön krystallisierten Form erhalten, in der es sich auch aus einem Vergleichspräparat von Natriumcitrat unter den gleichen Bedingungen bildete.

Damit und durch die noch zu besprechenden Feststellungen (S. 253) ist bewiesen, daß in der Niere aus Acetessigsäure und Oxalessigsäure in großem Umfang *Citronensäure* gebildet wird.

Die Geschwindigkeit der Citronensäurebildung.

Aus einer Versuchsreihe von 7 gleichen Ansätzen mit Zusatz von $Ba^{\cdot\cdot}$ wurde nach bestimmten Zeiten einer nach dem anderen abgestoppt und die gebildete Citronensäure bestimmt. Schon nach 10 Minuten waren über 50 Proc. der Maximalmenge entstanden, der Höchstbetrag war nach 25 bis 35 Minuten erreicht und blieb bei allen später analysierten Ansätzen beinahe konstant. Die enzymatische Synthese vollzieht sich demnach mit einer, bei biologischen Vorgängen selten beobachteten Geschwindigkeit, jedenfalls schneller als der aerobe Abbau der Citronensäure. Mit dieser Erfahrung gelang es, auch ohne die schützende Wirkung des Bariums ansehnliche Mengen an Citronensäure

nachzuweisen, wenn ein von Barium freier Ansatz nach 25 Minuten aufgearbeitet wurde. Es konnte so bis zu 50 Proc. von der in den Ba"-haltigen Versuchen ermittelten Citronensäure aufgefunden werden.

40 g Nierenbrei (Rind), 100 ccm 0,8-proc. NaCl-Lösung. 2 Mmol Acetacetat, 2 Mmol Oxalacetat, 2 Mmol Ba-acetat. Sauerstoff. 37°.

Tabelle 7.

Nach Minuten	Gebildete mg Citronensäure
10	86
24	147
35	166
44	168
60	163
120	160

In einer zweiten Versuchsreihe wurden bestimmt:

Nach Minuten	mg Citronensäure
30	163
60	166
120	158
210	151

Die nach etwa 30 Minuten gebildete Maximalmenge bleibt also 2 Stunden erhalten, dann tritt langsam Abnahme ein.

Ohne Ba" erhält man nach 25 Minuten ebenfalls Citronensäure, die jedoch nach weiteren 2 Stunden zum großen Teil wieder abgebaut ist:

Tabelle 8.

40 g Rindernierenbrei, 100 ccm 0,8-proc. NaCl. Sauerstoff. 37°.

Nr.	Dauer	Acetacetat Mmol	Oxalacetat Mmol	$BaCl_2$ Mmol	Citronensäure mg
1	30	1	2	2	165
2	30	–	2	2	53
3	30	1	2	–	90
4	30	–	2	–	—
5	120	1	2	–	40
6	120	–	2	–	—
7	120	1	2	2	160

In den Versuchen ohne Ba (3 und 4) wird die maßgebende Rolle der Acetessigsäure besonders deutlich.

Als man nun aber unter genau den gleichen Bedingungen 1 Mmol Citronensäure (192 mg) mit wechselnden Mengen Ba-Acetat und 40 g Nierenbrei zum Einsatz brachte, war nach 2 Stunden ein erheblicher Teil der Substanz verbraucht:

Tabelle 9.

Ba-acetat Mmol	Citronensäure mg	Nach 2 Stunden umgesetzt in Proc.
–	4	98
2	42	78
4	75	61
6	107	44

Mit demselben Organmaterial wurden zur Bestätigung der in Tab. 9 wiedergegebenen Beobachtungen 3 Ansätze mit je 2 Mmol Acetacetat und Oxalacetat und 2, 4 und 6 Mmol Ba-acetat angeschlossen. Nach 2 Stunden wurden 130, 132 und 120 mg Citronensäure bestimmt.

Danach könnte man meinen, die im Gewebe gebildete Citronensäure verhalte sich anders als die ihm zugesetzte Säure. Die Lösung des Widerspruchs wurde gefunden, als man untersuchte, wie sich zugesetzte Säure in dem System Acetacetat–Oxalacetat + Ba-Salz (je 2 Mmol) verhält.

40 g Nierenbrei, 100 ccm 0,8-proc. NaCl-Lösung, Versuchsdauer 2 Stunden.

Tabelle 10.

Nr.	Acet-acetat	Oxal-acetat	$BaCl_2$	Citronensäure (zu Anfang) Mmol	Citronensäure (am Ende) mg
1	2	2	2	–	168
2	–	–	2	1	87
3	2	2	2	1	341
4	2	–	2	1	146

Addiert man die eingesetzte Säure zu der nach Versuch 1 entstandenen, so erhält man 360 mg. Das wäre die Menge, die in Versuch 3 zu erwarten wäre, falls gar keine

Citronensäure abgebaut würde. Wir finden 341 mg, also praktisch dieselbe Menge. Die hemmende Wirkung des Bariums, die hier nach Versuch 2 noch einen Abbau der Citronensäure zu 45 Proc. zuläßt, wird durch die übrigen Zusätze verstärkt, hauptsächlich durch die Acetessigsäure, die im Verein mit Bariumchlorid nach Versuch 4 den Umsatz der Citronensäure auf 24 Proc. herabmindert.

Aufhebung der Barium-Hemmung. Wenn man in den üblichen synthetischen Ansätzen nach 30 Minuten, nachdem die maximale Menge Citronensäure gebildet ist, die Bariumionen mit der äquivalenten Menge Natriumsulfat ausfällt und nun den Abbau unter Sauerstoff weiter gehen läßt, findet man nach der üblichen Reaktionsdauer mehr Citronensäure als in den von Anfang an $Ba^{\cdot\cdot}$-freien Ansätzen.

So waren in einem Fall nach 2-stündigem weiteren Schütteln von 170 mg der nach 30 Minuten in Gegenwart von $Ba^{\cdot\cdot}$ gebildeten Citronensäure noch 80 mg nachzuweisen. Der Versuch wurde wiederholt und es ist sicher, daß die durch $Ba^{\cdot\cdot}$ hervorgebrachte Hemmung mit der Ausfällung des Kations nicht vollkommen behoben wird. Es wäre möglich, daß das $Ba^{\cdot\cdot}$ als Bariumsulfat an der Oberfläche des Enzyms teilweise adsorbiert bleibt.

Ersatz des Bariums durch Magnesium. A. J. Virtanen und J. Sundman haben sich neuerdings auch mit der Frage des Einflusses von verschiedenen Metallen auf die Bildung der Citronensäure aus Acetat durch Hefe beschäftigt[1]).

Sie fanden, daß nicht nur Barium sondern auch *Magnesium* die Citronensäure vor dem weiteren Abbau schützt, daß also nicht die Schwerlöslichkeit des Salzes — Mg-citrat ist leicht löslich — die Ursache für ihre Konservierung sein kann. Wir konnten in den Versuchen mit Rinderniere das Barium ohne wesentliche Verminderung der Citronensäureausbeute durch Magnesium ersetzen.

Zum Mechanismus der Citronensäurebildung.

Es wurde bisher angenommen, daß die durch Kondensation von Oxalessigsäure mit Acetessigsäure entstandene „Procitronensäure“ (Formel I oder II auf S. 243) unter hydrolytischer Spaltung in Citronensäure und Essigsäure

[1]) Bio. Z. **313**, 236 (1942).

zerfalle. Die Essigsäurebestimmungen, die neben denen der Citronensäure ausgeführt wurden, ergaben aber überraschenderweise keine oder zum mindesten keine ausgesprochene Erhöhung der Acetat-Konzentration gegenüber dem Gehalt der zusatzfreien Niere.

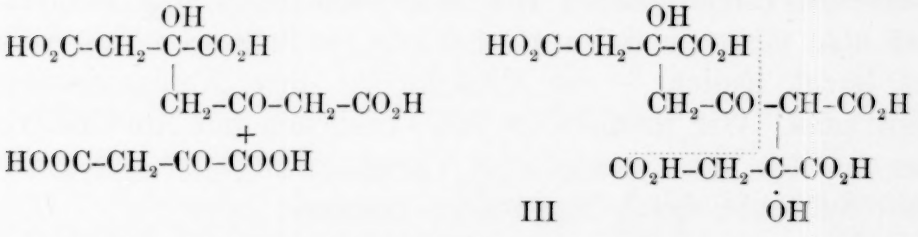
Tabelle 11.

Je 40 g Rindernierenbrei, 100 ccm 0,8-proc. NaCl-Lösung, 2 Mmol Acetacetat, 4 Mmol Oxalacetat.

Nr.	Dauer (Min.)	Mmol $BaCl_2$	Mmol Essigsäure gef.	Citronensäure	
				mg	Mmol
1	25	2	0,2 ; 0,3	276	1,44
2	120	2	0,38; 0,45	250	1,30
3	35	–	0,25; 0,5	168	0,88
4	60	–	0,41; 0,0	150	0,78

Im leeren Nierenbrei (40 g) findet man 0,2—0,4 Mmol Essigsäure. Die wiedergegebene Versuchsreihe ist mehrfach mit dem gleichen Ergebnis wiederholt worden.

Nach diesen Ergebnissen muß die fehlende Essigsäure auch in die Reaktion der Citronensäurebildung eingetreten sein. Dies könnte in der Weise geschehen, daß die primäre Kondensation zwischen einem Mol Acetessigsäure und zwei Molen Oxalessigsäure stattfindet, derart, daß die „Procitronensäure“ sich mit einem weiteren Mol Oxalessigsäure vereinigt.



Die „Citroylcitronensäure“ (III) könnte dann an der Stelle der punktierten Linie hydrolytisch gespalten werden. Wenn man diesen Erklärungsversuch ablehnt, bleibt nur die Annahme übrig, daß die bei der Hydrolyse der „Procitronensäure“ abgespaltene „aktivierte“ Essigsäure — anders als zugesetzte Essigsäure — sich direkt oder auch wieder über Acetessigsäure mit Oxalessigsäure zu Citronensäure

kondensiert. Einen anderen Weg für die Umsetzung der vermißten Essigsäure sehen wir nicht.

Abschließende Versuche.

Auf der Grundlage der Erkenntnis, daß die enzymatische Synthese der Citronensäure durch Kondensation von einem Mol Acetessigsäure mit zwei Molen Oxalessigsäure zustande kommt, sind die bisherigen Versuche unter Berücksichtigung dieses Verhältnisses nachgeprüft, bestätigt und teilweise erweitert worden. Die folgenden Tabellen bringen einen Auszug aus dem so gewonnenen Material.

Die in Nierenbrei von demselben Organ (je 40 g) nach 35 Minuten gebildete Citronensäure wurde bestimmt bei Zusatz von Oxalacetat allein, bei der Kombination der beiden Säuren im Molverhältnis 1 zu 2, mit und ohne Barium und mit Sauerstoff, Luft und Stickstoff als Gasphase.

Tabelle 12.

Nr.	Gas	Acetacetat	Oxalacetat	$BaCl_2$	Citronensäure	
					mg	Mmol
1	O_2	–	2	2	45	0,23
2	O_2	–	2	–	9	
3	O_2	1	2	2	170	0,89
4	O_2	1	2	–	88	0,46
5	Luft	1	2	2	97	0,5
6	N_2	1	2	2	4	

In der gleichen Reihe wurde *Brenztraubensäure* allein und gemeinsam mit Oxalessigsäure untersucht, jeweils in Gegenwart von 2 Mol $BaCl_2$.

Mmol Pyruvat	Oxalacetat	mg Citronensäure
2	–	14
1	2	42
2	2	121 (0,63 Mmol)

Dies ist die maximale Menge Citronensäure, die aus Oxalessigsäure und Brenztraubensäure erhalten wurde und nahezu 70 Proc. der aus Oxalessigsäure und Acetessigsäure in dieser Reihe gebildeten Menge.

Es wurde ferner *die Abhängigkeit der Citronensäureausbeute von der Enzymmenge* bestimmt, indem der normale Ansatz — 1 Mmol Acetacetat + 2 Mol Oxalacetat + 2 Mmol-$BaCl_2$ — mit 5, 20 und 40 g Nierenbrei vergleichend durchgeführt wurde. Reaktionsdauer 40 Minuten.

g Nierenbrei	mg Citronensäure
5	38
20	78
40	146

Bei Einsatz der doppelten Menge Acetacetat–Oxalacetat erhöhte sich die Menge der gebildeten Citronensäure *nicht;* es wurden davon 140 mg erhalten. In unserer Versuchsanordnung wird also die Kapazität des vorhandenen Enzymsystems erschöpft.

Versuche mit Leber und Herz.

Mit Acetat. Unsere letzte Mitteilung hat die Frage offen gelassen, ob Essigsäure unter den von uns angewandten Bedingungen abgebaut wird bei Versuchen, wo an Stelle der Niere *Leber* verwandt wird. Auf Grund der Ergebnisse von 7 Versuchsreihen läßt sich jetzt bestimmt aussagen, daß dies nur in geringem Maße der Fall sein kann. Wir beschränken uns auf die Wiedergabe von zwei Reihen, durch die, wie wir glauben, die Verhältnisse klar dargestellt werden.

Es wurden jeweils 50 g Leberbrei mit 124 ccm Ringer-Krebs-Lösung und 4 Mmol Natriumacetat eingesetzt. Nach 3-stündigem Schütteln der Ansätze bei 38° unter Sauerstoff bestimmte man die vorhandene Essigsäure. Parallel mit den Ansätzen, denen Natriumacetat zugefügt war, liefen solche ohne Zugabe. Gleichzeitig prüfte man noch einen etwaigen Umsatz mit und ohne Acetat in anaeroben Versuchen unter Stickstoff. Die entstandene Kohlensäure wurde in allen Fällen ebenfalls bestimmt.

Tabelle 13.

Mmol Acetat vorgegeben	Gas	Essigsäure am Ende	CO_2
4	O_2	3,92; 4,02	2,65; 2,62
4	N_2	4,04; 4,02	0,58; 0,61
–	O_2	0,40; 0,48	2,05; 2,82
–	N_2	0,58; 0,40	0,41; 0,55

Die Menge der umgesetzten Essigsäure ist gering; sie kann auf keinen Fall den in der Leber bereits vorliegenden Gehalt überschreiten. Vermehrte CO_2-Bildung tritt bei Gegenwart von Acetat ebenfalls nicht ein.

Die Citronensäure-Synthese aus Acetacetat und Oxalacetat kann in der Leber *nicht* nachgewiesen werden. Unter den gleichen Bedingungen, die im Falle der Niere erfolgreich waren, auch unter Zugabe von 2, 6 und 8 Mmol $BaCl_2$, konnte nach der Analysenmethode mit Brom so gut wie keine Citronensäure aufgefunden werden.

Auf der anderen Seite wird Citronensäure von der Leber sehr intensiv abgebaut. $Ba^{"}$ zeigt hier in der bei den Versuchen mit Niere angewandten Konzentration ebenfalls hemmende Wirkung.

Dagegen verhält sich das *Rinderherz* der Niere gleich und baut im aeroben Medium erhebliche Mengen von Citronensäure aus Acetessigsäure und Oxalessigsäure auf.

40 g Brei vom Herzen wurden mit 100 ccm 0,8-proc. NaCl-Lösung mit den nachstehend verzeichneten Zusätzen 3 Stunden lang bei 38° unter Sauerstoff geschüttelt.

Tabelle 14.

Mmol Acetacetat	Oxalacetat	$BaCl_2$	mg Citronensäure gef.
–	–	2	sehr wenig
2	–	2	12,2
–	2	2	6,0
2	2	2	170,0

Theoretische Betrachtungen.

Das mitgeteilte Versuchsmaterial läßt den Schluß zu, daß der Abbau der Essigsäure in der Niere über die Stufe der Acetessigsäure verläuft, die sich mit Oxalessigsäure zur „*Procitronensäure*“ oder, was weniger wahrscheinlich ist, zur *Citroylcitronensäure* kondensiert. Durch hydrolytische Spaltung entsteht aus dem Vorprodukt Citronensäure, deren aerober Abbau durch die Arbeiten von Martius[1]) aufgeklärt ist. Dieser Reaktionsmechanismus scheint nach

[1]) H. **247**, 104 (1937); **257**, 29 (1938).

unseren vorläufigen Versuchen auch für den *Herzmuskel* zu gelten, vielleicht aber nicht für die *Leber*. Andere tierische Organe, vor allem die quergestreifte Muskulatur, sind noch zu untersuchen.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß der gesamte Kohlehydratabbau, wenigstens in Niere und Herz diesen Weg beschreitet, daß also hier, im Gegensatz zu der Annahme von Knoop und Martius, die Krebs übernommen hat, nicht die Brenztraubensäure zur Kondensation mit Oxalessigsäure gelangt. Brenztraubensäure könnte vielmehr über die Acetessigsäure zum Aufbau der Citronensäure verwendet werden. Die Bildung von Acetessigsäure aus Brenztraubensäure ist durch die Arbeiten von Embden und Oppenheimer[1]) und anderen Autoren nachgewiesen.

Krebs und Johnson[2]) haben es wahrscheinlich gemacht, daß dieser Übergang über *Acetylbrenztraubensäure* $H_3C—CO—CH_2—CO—CO_2H$ verläuft, deren enzymatische Bildung aus Brenztraubensäure und Essigsäure allerdings noch nicht experimentell sichergestellt ist.

Ob der von uns früher festgestellte Aufbau der Citronensäure aus Acetat in der *Hefe* ebenfalls über die Acetessigsäure führt, ist ungewiß. Es ist wahrscheinlicher, daß sich die Hefe einer Variante bedient, nach der die Essigsäure zuerst mit einem Aldehyd kondensiert wird, wie dies F. Lynen[3]) wahrscheinlich gemacht hat.

Diese, der Acetessigsäure entsprechende Vorstufe $CH_3—CO—CRH—CHO$ würde sich dann mit Oxalessigsäure zu einer Procitronensäure vereinigen, die unter Abspaltung des Aldehyds $CH_2R—CHO$ in Citronensäure überginge. Diese Variante wäre auch für den Abbau der Brenztraubensäure auf der Grundlage primär gebildeten Acetaldehyds zu beachten. Mit Versuchen zur Prüfung des Verhaltens von Acetessigaldehyd sind wir beschäftigt.

---

[1]) Bio. Z. **45**, 186 (1912). — Friedmann, Bio. Z. **55**, 436 (1913). — Annau, H. **224**, 141 (1934). — Edson, Bioch. J. **29**, 2082 (1935). — Weil-Malherbe, J. Soc. chem. Ind. **55**, 838 (1936).

[2]) Bioch. J. **31**, 772 (1937).

[3]) A. **552**, 40 (1942).

Wenn der Abbau der Procitronensäure zuerst zu einer Proaconitsäure führt, worauf neuere Beobachtungen amerikanischer Autoren[1]) hindeuten, so läßt sich die zu Anfang discutierte Beobachtung von Sonderhoff und Thomas über die Bildung dideuterierter Bernsteinsäure aus Trideuterium-essigsäure über dideuterierte Procitronensäure bzw. Proaconitsäure durch Hefe erklären[2]).

Ein anderer bemerkenswerter Zusammenhang drängt sich noch auf. Die charakteristische Begleiterscheinung des im Diabetes gestörten Kohlehydrat-Stoffwechsels ist das Auftreten der Acetonkörper, zuvörderst der *Acetessigsäure*. Wenn unsere Mutmaßung, daß die Kohlehydrate über die Acetessigsäure abgebaut werden, sich bewahrheiten sollte, so ergäbe sich ein Hinweis darauf, daß beim Diabetiker das für die Synthese der Procitronensäure verantwortliche Enzym seine Aufgabe nicht erfüllt. Die weitere Verfolgung dieses Gesichtspunktes erscheint nicht ohne Interesse.

Die Vereinigung von Oxalessigsäure mit Acetessigsäure ist eine einfache Additionsreaktion. Trotzdem erfolgt sie im Nierengewebe nur in Gegenwart von Sauerstoff. In Stickstoff findet praktisch keine Synthese statt und auch die Sauerstoffkonzentration der Luft läßt weniger Citronensäure entstehen als reiner Sauerstoff. Die enzymatische Synthese ist also mit einem aeroben Prozeß gekoppelt, der von der Sauerstoffkonzentration abhängig ist, über deren Natur aber nichts ausgesagt werden kann. Bei der Hefe liegen die Verhältnisse ganz gleichartig; auch hier wurde im anaeroben Versuch aus Oxalessigsäure und Essigsäure keine Citronensäure gebildet[3]).

Anhang.

Methode zur mechanischen Bereitung von Gewebschnitten.

(Chr. Rosenthal).

Bisher wurden Gewebschnitte nach dem Vorgang von Warburg freihändig mit dem Rasiermesser hergestellt. Dieses Verfahren ist

---

[1]) Stare, Lipton u. Goldinger, J. biol. Chem. **141**, 981 (1941). — Wood, Werkmann, Hemmingway u. Nier, ebda. **142**, 31 (1941).

[2]) Vgl. dazu F. Lynen, A. **554**, 40 (1943).

[3]) Wieland u. Sonderhoff, A. **503**, 69 (1933).

zeitraubend und verbürgt keine gleichmäßige Schnittdicke von 0,25 bis zu 0,50 mm. Durch die im folgenden beschriebene Anordnung ist es möglich, das *Mikrotom*, das nur gefrorene oder in Paraffin eingebettete Gewebsteile in dünne Scheiben zu schneiden gestattet, zu dem vorliegenden Zweck zu verwenden und Schnitte in beliebiger Dicke rasch herzustellen.

Die Gefrierscheibe in einem Gefriermikrotom (Firma C. Reichert Wien) wurde durch eine gleichartige Scheibe ersetzt, die über einen kleinen Treibriemen durch einen Motor in mäßig schnelle Rotation versetzt werden kann. Auf der Scheibe befinden sich 2 Klammern die gestatten, das tierische Organ (z. B. eine Kaninchenniere) auf einer Seite fest einzuklemmen. Das Gewebe wird weiter noch durch 2 bis 3 durchgesteckte Nadeln befestigt, die durch je zwei gegenüberliegende kleine Löcher in den Klammern gesteckt sind. Ist das Gewebe so möglichst im Zentrum der Scheibe fixiert, versetzt man die Scheibe in Rotation und schneidet wie üblich. Der erste Schnitt wird verworfen. Zum Heben der Scheibe benützt man am besten den Hebel, der normalerweise zum Rückkurbeln, also zum Senken der Scheibe dient. Dieser Hebel geht beim normalen Schneiden mit der Feineinstellung immer etwas mit und man kann sich so leicht eine Eichung mit genügender Genauigkeit herstellen: z. B. entspricht eine Drehung des Hebels um 360° einer Hebung der Scheibe um 0,5 mm. Man zieht das Messer langsam durch, der Schnitt rollt sich meist auf, bleibt auf dem Messer liegen und wird dann (am besten von einem Gehilfen) in eisgekühlter Ringerlösung aufgefangen. Das Messer wird wieder zurückgeführt, die Scheibe um die gewünschte Schnittdicke gehoben und erneut geschnitten. Bei einiger Übung in der Führung des Mikromessers bleibt der fertige Schnitt an dem Messer haften, sonst ist es ratsam, ihn mit einem kleinen Spatel auf dem Messer festzuhalten, um ein Wegschleudern zu verhindern. Es ist natürlich notwendig, die Umdrehungsgeschwindigkeit der Scheibe und die Geschwindigkeit, mit der das Messer geführt wird, aufeinander abzustimmen. Ist etwa die Hälfte des verwandten Gewebes geschnitten, so muß das Verfahren abgebrochen werden, ehe das Messer an den Klammern anstößt. Man kann so z. B. aus einer Kaninchenniere von 5 g in weniger als 2 Minuten 3 g gleichmäßige Schnitte von 0,5 mm herstellen. Die Schnittdicke bleibt mit einer Genauigkeit von 10—20 Proc. konstant. Die Methode kann für jede Art von einigermaßen festem Gewebe (z. B. Niere, Herz, Muskel) zur Anwendung kommen, jedoch im allgemeinen nur für Versuche in etwas größerem Maßstabe.

Herrn Prof. v. Frisch und Herrn Dr. F. Lynen bin ich für Rat und Hilfe zu großem Dank verpflichtet.

Über alkali-empfindliche Glycoside.

Glucoside von Nitroalkoholen;

von *B. Helferich* und *Marie Hase.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]

(Eingelaufen am 4. Mai 1943.)

Glucoside von Oxysulfonsäure-estern zeigen dann eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Alkali, wenn die Sulfonestergruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zur Glucosidgruppe steht[1]). Es war von Interesse, festzustellen, ob auch die Nitrogruppe eine ähnliche Wirkung ausübt. In der folgenden Arbeit sind daher einige Glucoside von Nitroalkoholen hergestellt.

Die Reaktion zwischen Acetobromglucose und Nitroäthanol in Chloroform mit Silber-carbonat führt, wie zu erwarten, zum *Tetra-acetyl-(β-nitroäthyl)-β-d-glucosid* (I). Bei geringer Änderung der Versuchsbedingungen, Verwendung von Silberoxyd unter Zusatz von getrocknetem Gips (Drierit), entsteht unerwarteterweise eine andere Substanz, die nach ihrer stark positiven Drehung zu urteilen kaum ein β-Glucosid sein kann, sondern vermutlich die entsprechende α-Verbindung, vielleicht noch nicht ganz einheitlich, darstellt (II).

Bei der Reaktion zwischen 2-Nitropropan-diol(1,3) mit Acetobromglucose wurde, allerdings in mäßiger Ausbeute, ein Bis-(tetra-acetyl-β-d-glucosido)-2-nitropropandiol (III) isoliert.

Nitro-isobutylglycerin ließ sich in Essigester mit Acetobromglucose leicht in ein Tetraacetylglucosid überführen (IV). Essigester als gemeinsames Lösungsmittel wurde gewählt, weil Chloroform zu wenig von dem Nitro-isobutylglycerin löst. Wird für die Reaktion als gemeinsames Lösungsmittel

Aceton verwandt, so tritt dieses in eigentümlicher Weise mit in Reaktion. Das Reaktionsprodukt enthält ein Molekül Aceton, das sich nach Hydrolyse mit Säuren quantitativ nachweisen läßt. Wir glauben, daß dieses Aceton zwischen einem alkoholischen Hydroxyl des Nitro-isobutylglycerins und dem Zucker acetalartig gebunden ist (V).

Beim Isobutylglycerin ist eine *aci*-Form nicht möglich. Die Struktur der aus ihm hergestellten Tetra-acetylglucoside ist daher eindeutig entsprechend den Formeln IV und V durch Verknüpfung eines alkoholischen Hydroxyls mit dem Zucker abzuleiten. Dementsprechend liefern beide Verbindungen, die acetonfreie sowohl wie die acetonhaltige, bei der Acetylierung mit Pyridin-Essigsäureanhydrid unter Aufnahme von zwei weiteren Acetylen an die beiden noch freien alkoholischen Hydroxyle schön krystallisierte, in ihrer Zusammensetzung gesicherte Hexa-acetyl-derivate (IVa und Va).

Aber auch die Tetra-acetyl-glucoside des Nitro-äthanols (I und II) und des β-Nitropropan-diols (III) zeigen keine Andeutung dafür, daß sie von der *aci*-Form des betreffenden Nitro-alkohols abzuleiten sind: Mit Pyridin-Essigsäureanhydrid konnte keine Acetylierung (an einem freien, alkoholischen OH) erreicht werden.

In allen diesen Fällen steht die Nitrogruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zur Glucosidbindung. Die Folge davon ist eine sehr starke Alkaliempfindlichkeit, die noch erheblich über die bei den Sulfonester-glucosiden festgestellte[1]) hinausgeht. Bei beiden Derivaten (I und II) des Nitro-äthanols konnte eine auch noch so vorsichtig geführte Entacetylierung nicht durchgeführt werden, ohne gleichzeitig die Glucosidbindung zu zerstören. Dementsprechend gelang die Darstellung der acetylfreien Glucoside nicht. Im wesentlichen ist diese Empfindlichkeit der Glucosidbindung auf die stark acidifizierenden Einflüsse der Nitrogruppe auf das unmittelbar benachbarte alkoholische Hydroxyl zurückzuführen. Sehr eigentümlich ist aber, daß die alkalische Hydrolyse der Glucosidbindung, selbst unter milden Bedingungen, nicht zum Traubenzucker führt, sondern diesen unter starker Dunkelfärbung sofort weiter verändert. Die

polarimetrische Verfolgung der Alkalispaltung war unter diesen Umständen nicht bis zu einem konstanten Endwert durchzuführen, sondern mußte wegen der starken Verfärbung vorzeitig abgebrochen werden. Entsprechend der Alkaliempfindlichkeit und entsprechend den reduzierenden Eigenschaften der verwandten Nitro-alkohole reduzieren alle diese Glucoside von β-Nitro-alkoholen Fehlingsche Lösung in der Siedehitze stark, *ohne* vorherige Hydrolyse durch Säuren.

Im Gegensatz zu dieser Alkaliempfindlichkeit der Glucosidbindung in Glucosiden von β-Nitro-alkoholen steht das normale Verhalten des Glucosids vom 4-Nitro-n-butan-l-ol. Seine Tetra-acetylverbindung (VI) wurde durch Umsatz von 4-Jod-n-butyl-l-tetra-acetyl-β-d-glucosid mit Silbernitrit in Benzol in brauchbarer Ausbeute als schön krystalline Substanz gewonnen. Sie reduziert Fehlingsche Lösung erst *nach* der Hydrolyse mit Säuren. Bei ihr lassen sich die Acetyl-gruppen ohne Veränderung der Glucosidbindung abspalten, und es läßt sich so das freie *4-Nitro-n-butyl-1-β-d-glucosid* gewinnen, wenn auch bisher nur als amorphe Substanz. Die Reacetylierung mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid führt aber in so guter Ausbeute zu der ursprünglichen Tetra-acetylverbindung zurück, daß an dem Bau der amorphen Substanz nicht zu zweifeln ist. Auch diese Substanz reduziert Fehlingsche Lösung zunächst nicht, sondern erst nach der Hydrolyse mit Säuren. Die fermentative Spaltung mit Süßmandel-emulsin (β-Glucosidasewert 1) ergab als Wertigkeit 0,55, d. h. einen Wert, der in der gleichen Größenordnung wie beim Butanol-β-d-glucosid (0,3)[2]) liegt.

Es ist also für den starken Einfluß der Nitrogruppe auf die Glucosidbindung, für die dadurch bedingte sehr hohe Alkaliempfindlichkeit, die unmittelbare Nachbarschaft dieser Nitrogruppe zur Glucosidbindung notwendig. Die Verhältnisse liegen demnach ähnlich wie bei der Sulfonestergruppe, nur daß der Einfluß der Nitrogruppe noch wesentlich stärker ist.

Bei Herstellung des Ausgangsmaterials sind wir von Fräulein Bobzien und auch von Herrn E. Obst unterstützt worden. Beiden sagen wir auch an dieser Stelle unseren Dank.

I. (II.) $O_2N.CH_2.CH_2.O.Gl$

III. $O_2N.CH(CH_2.O.Gl)_2$

IV. $O_2N.C(CH_2.OH)(CH_2O.Gl)(CH_2.OH)$

V. $O_2N.C(CH_2.OH)(CH_2.O.C(CH_3)_2.O.Gl)(CH_2.OH)$

VI. $O_2N.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.OGl$

Gl = Tetra-acetyl-β-d-glucosido-, $C_6H_7O(O_2C.CH_3)_4$.

Versuche.

Tetra-acetyl-(β-nitroäthyl)-β-d-glucosid (I).

Eine Lösung von 5 g Acetobromglucose und 1,2 g β-Nitroäthanol (~ 1,1 Mol) in 20 ccm abs. Chloroform wird in kleinen Portionen mit im ganzen 5 g Silbercarbonat versetzt und, wenn die zunächst starke CO_2-Entwicklung aufgehört hat, noch eine Stunde auf der Maschine geschüttelt. Die von den Silbersalzen abgesaugte, wenn nötig mit Kohle geklärte Lösung wird i. V. zur Trockne verdampft, der sirupöse Rückstand in 15 ccm Methanol aufgenommen und durch sehr langsames Fällen mit 25 ccm Wasser die Substanz krystallin erhalten, in sechseckigen, glänzenden, dünnen Täfelchen, in einer Ausbeute von 1,8 g (35 Proc. d. Th.). Sie wird durch Umkrystallisieren aus 2 Volumteilen Methanol gereinigt und schmilzt dann bei 119—120° (korr.). Sie zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze ohne vorherige Hydrolyse mit Säure.

3,762 mg Subst.: 6,292 mg CO_2, 1,844 mg H_2O. — 3,392 mg Subst.: 1,00 ccm N_2 (22°, 741 mm). — 0,0794 g Subst.: 15,23 ccm n/20 NaOH (Acetyl-Bestimmung).

$C_{16}H_{23}O_{12}N$ (421,35)

Ber.	C	45,61	H	5,50	N	3,33	Acetyl 40,86
Gef.	„	45,64	„	5,49	„	3,33	„ 41,28.

$[\alpha]_D^{19.5} = -0{,}52 \times 4{,}2991/0{,}0963 \times 1 \times 1{,}472 = -15{,}8°$ (in Chloroform).

Tetra-acetyl-(β-nitroäthyl)-α-d-glucosid? (II).

Eine Lösung von 5 g Acetobromglucose und von 1,2 g β-Nitroäthanol in 25 ccm abs. Chloroform wird mit 5 g Drierit[3]) und 5 g Silberoxyd eine Stunde auf der Maschine geschüttelt, die dann bromfreie Lösung abgesaugt, (Kohle) i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand, ein schwach gelber Sirup, durch Verreiben mit 4 ccm Methanol zur Krystallisation gebracht. Die Ausbeute an abgesaugtem, getrocknetem Material beträgt 1,2 g, d. i. 23 Proc. d. Th. Beim Umkrystallisieren aus etwa 4 Volumteilen gew. Alk. krystallisiert die Substanz in federartig verwachsenen Blättchen. Sie schmilzt bei 139—140° (korr.) nach Sintern von etwa 125° an und reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze ohne vorheriges Kochen mit Säuren.

2,991 mg Subst.: 5,000 mg CO_2, 1,433 mg H_2O. — 3,034 mg Subst.: 0,086 ccm N_2 (22°, 752 mm). — 0,0661 g Subst.: 12,84 ccm $^n/_{20}$-NaOH (Acetyl-Bestimmung).

$C_{16}H_{23}O_{12}N$ (421,35)

Ber.	C	45,61	H	5,50	N	3,33	Acetyl 40,86
Gef.	„	45,62	„	5,36	„	3,25	„ 41,80.

$[\alpha]_D^{19,5} = + 1{,}23 \times 4{,}5329/0{,}1009 \times 1 \times 1{,}472 = + 37{,}5°$ (in Chloroform).

Bis-(tetra-acetyl-β-d-glucosido)-2-nitropropandiol(1,3) (III).

Eine Lösung von 5 g Acetobromglucose und 2,9 g 2-Nitropropandiol(1,3) — etwa 2 Mol. — in 90 ccm abs. Äther wird mit 5 g Silbercarbonat geschüttelt, anfangs unter mehrfachem Lüften des Stopfens, dann auf der Maschine. Nach etwa einer Stunde wird die dann bromfreie Lösung durch Kohle filtriert, i. V. zur Trockne verdampft, der gelbe sirupöse Rückstand in 15 ccm Methanol gelöst und in kleinen Portionen 50 ccm Wasser zugesetzt. Es krystallisieren 0,6 g (12 Proc. d. Th.) aus, die durch zweimaliges Umkrystallisieren aus etwa 70 Volumteilen Methanol in feinen, verfilzten Nadeln vom Schmelzp. 179,5—180,5° (korr.) rein erhalten werden. Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker. Sie reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze ohne vorherige saure Hydrolyse.

$C_{31}H_{43}O_{22}N$ (781,67)

Ber.	C	47,63	H	5,55	N	1,79
Gef.	„	47,82	„	5,15	„	1,81.

$[\alpha]_D^{20,5} = - 25{,}8°$ (in Chloroform).

Tetra-acetyl-(nitro-isobutylglycerin)-β-d-glucosid (IV).

5 g Acetobromglucose werden mit 3,7 g Nitro-isobutylglycerin (etwa 2 Mol) in 70 ccm abs. Essigester mit 5 g Silbercarbonat 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt, die Lösung wird durch ein mit Kohle gedichtetes Filter gesaugt und i. V. eingedampft. Der krystalline Rückstand wird mehrfach durch Verreiben mit Chloroform ausgezogen, — es bleiben 2,7 g Nitro-alkohol zurück — die vereinigten Auszüge werden i. V. verdampft, und der sirupöse Rückstand wird aus 100 ccm heißem Wasser umkrystallisiert: feine, z. T. zu Drusen vereinigte Nädelchen. Ausbeute 1,1 g, d. i. 33 Proc., berechnet auf das umgesetzte Nitro-isobutylglycerin.

Zur Analyse wurde die Umkrystallisation noch dreimal wiederholt. Die Verbindung enthält dann ein Mol Krystallwasser, das bei 78° und 2 mm Druck über P_2O_5 leicht abgegeben wird. Wasserhaltig schmilzt die Substanz bei 94,5—96°, wasserfrei bei 132—134° (korr.). Sie reduziert Fehlingsche Lösung beim Kochen ohne vorherige Hydrolyse. Sie ist leicht löslich in Methanol und Aceton, etwas schwerer in Chloroform und Essigester, schwer in kaltem Wasser, unlöslich in Petroläther. 0,1901 g Subst. verloren bei 2 mm und 78° über P_2O_5 0,0065 g: $C_{18}H_{27}O_{14}N.H_2O$; ber. H_2O 3,61 Proc., gef. 3,42.

Zur Analyse diente die getrocknete Substanz.

3,276 mg Subst.: 5,397 mg CO_2, 1,550 mg H_2O. — 3,204 mg Subst.: 0,085 ccm N_2 (22°, 753 mm).

$C_{18}H_{27}O_{14}N$ (481,41)

Ber.	C 44,91	H 5,65	N 2,91
Gef.	„ 44,96	„ 5,30	„ 3,04.

$[\alpha]_D^{18} = -0{,}47 \times 2{,}4131/0{,}0452 \times 1 \times 0{,}804 = -31{,}2°$ (in Methanol).

Hexa-acetyl-(nitro-isobutylglycerin)-β-d-glucosid (IVa).

Die Acetylierung der beiden freien OH-Gruppen wird ebenso, wie bei der acetonhaltigen Verbindung beschrieben ist (vgl. u.), durchgeführt. Ausbeute fast quantitativ. Die Substanz schmilzt, aus etwa 6 Volumteilen Methanol umkrystallisiert, bei 147—148° (korr.). Sie zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker und reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze ohne vorherige Hydrolyse mit Säuren.

$C_{22}H_{31}O_{16}N$ (565,48)

Ber.	C 46,72	H 5,53	N 2,48	Acetyl 45,67
Gef.	„ 47,30	„ 5,45	„ 2,28	„ 46,06.

$[\alpha]_D^{21} = -24{,}1°$ (in Chloroform).

Tetra-acetyl-(nitro-isobutylglycerin)-aceton-β-d-glucosid (V).

10 g Acetobromglucose und 7,4 g Nitro-isobutylglycerin (etwa 2 Mol.) werden in 100 ccm abs. Aceton mit 10 g Silbercarbonat geschüttelt — wenn die CO_2-Entwicklung nachläßt noch eine Stunde auf der Maschine — die bromfreie Lösung abgesaugt, i. V. eingedampft und der krystalline Rückstand zur Trennung vom unveränderten Nitroalkohol einmal mit 50 ccm Chloroform dann noch dreimal mit je 10 ccm Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroform-auszüge werden i. V. eingedampft und der krystalline Rückstand aus 15 ccm abs. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 2,3 g, d. i. 32 Proc. d. Th. (ber. nach Abzug von 5,4 g zurückgewonnenem Nitroalkohol). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus 4 Volumteilen Essigester schmilzt die Substanz (etwas unscharf) bei 154—156° (korr.). Sie zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker und reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze ohne vorherige Hydrolyse mit Säuren.

$C_{21}H_{33}O_{15}N$ (539,49)

Ber.	C 46,75	H 6,17	N 2,60	Aceton 10,77
Gef.	„ 46,91	„ 6,03	„ 2,56	„ 10,75.

$[\alpha]_D^{19} = -8{,}8°$ (in Chloroform).

Hexa-acetyl-(nitro-isobutylglycerin)-aceton-β-d-glucosid (Va).

Eine Lösung von 0,5 g Tetra-acetyl-(nitro-isobutylglycerin)-aceton-β-d-glucosid in 3 ccm abs. Pyridin wird unter Eiskühlung mit 4 ccm einer Mischung gleicher Teile Pyridin und Essigsäureanhydrid versetzt, etwa 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und unter Eiskühlung nach und nach mit 15 ccm Wasser das Hexa-acetat krystallin ausgefällt. Ausbeute so gut wie quantitativ. Durch Umkrystallisieren aus etwa 11 Volumteilen Methanol erhält man die Substanz vom Schmelzp. 144—146° in feinen Nadeln. Sie zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker und reduziert Fehlingsche Lösung ohne vorherige Hydrolyse durch Säuren.

$C_{25}H_{37}O_{17}N$ (623,56)

Ber.	C 48,15	H 5,98	N 2,25	Aceton 9,31	Acetyl 41,42
Gef.	„ 48,48	„ 6,00	„ 2,07	„ 9,55	„ 41,19.

$[\alpha]_D^{20.5} = -18{,}1°$ (in Chloroform).

4-Nitro-n-butan-1-ol-tetra-acetyl-β-d-glucosid (VI).

Eine Lösung von 10 g 4-Jod-n-butyl-1-tetra-acetyl-β-d-glucosid[1b]) in 75 ccm Benzol wird mit 5,8 g Silbernitrit (2 Mol.) auf dem Wasserbad rückgekocht. Nach 2 Stunden werden noch 2,9 g Silbernitrit, nach weiteren 5 Stunden Kochen nochmals 1,5 g Silbernitrit zugegeben, bis nach ins-

gesamt 9-stündigem Kochen die Lösung jodfrei ist. Die durch Kohle geklärte Lösung wird i. V. eingedampft und der krystalline Rückstand aus 35 ccm Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 5 g, d. i. 59 Proc. d. Th. Durch viermaliges Umkrystallisieren aus etwa 10 Volumteilen Methanol erhält man die Substanz in glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 139—141° (korr.). Sie zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker und reduziert Fehlingsche Lösung erst nach der Hydrolyse mit Säuren.

$C_{18}H_{27}O_{12}N$ (449,41)

Ber.	C 48,10	H 6,06	N 3,12
Gef.	„ 48,22	„ 6,05	„ 2,85.

$[\alpha]_D^{21} = -18{,}7°$ (in Chloroform).

4-Nitro-n-butyl-β-d-glucosid.

1 g der Tetra-acetylverbindung (VI) wird mit 20 ccm einer etwa normalen NaOH-Lösung, die mit Methylrot als Indikator gegen Schwefelsäure genau titriert ist, auf dem Wasserbad bis zur Lösung erwärmt (45 Min.), nach dem Erkalten mit der auf die Natronlauge berechneten Menge Schwefelsäure versetzt und die Lösung i. V. eingedampft. Der Rückstand wird nach gründlichem Trocknen im Exsiccator (KOH) mehrfach mit abs. Alkohol kalt verrieben, im ganzen 40 ccm, und die vereinigten alkoholischen Filtrate i. V. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup konnte bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden, doch liefert er bei der Reacetylierung mit Pyridin–Essigsäureanhydrid in sehr guter Ausbeute die Tetra-acetylverbindung zurück.

Literatur.

1) a B. Helferich u. H. Lutzmann, A. **541**, 1 (1939).
b R. Helferich u. H. Schnorr, A. **547**, 201 (1941).
2) B. Helferich, „Emulsin", Ergebn. d. Enzymf. VII, 86.
3) Reynolds u. Evans, Am. Soc. **60**, 2559 (1938). — B. Helferich u. J. Goerdeler, B. **73**, 535 (1940).
4) H. Elsner, B. **61**, 2364 (1928).

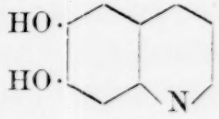
Chinolinsynthesen mit 2-Amino-benzal-4-toluidinen;

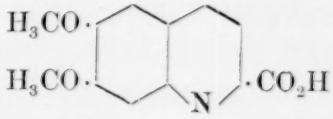
von *Walther Borsche* und *Walter Ried*.

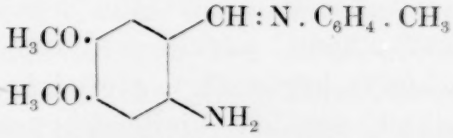
[Aus dem Organ.-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingelaufen am 15. März 1943.)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die *Synthese des 6,7-Dioxy-chinolins* (I), die der eine von uns schon vor 25 Jahren mit Rudolf Quast in Angriff genommen hat[1]). Sie sollte von Anfang an über das 6,7-Dimethoxy-chinolin hinweg erfolgen, das aber erst jetzt durch Decarboxylierung von 6,7-Dimethoxy-chinaldinsäure (II) bequem zugänglich geworden ist.

I 

II 

III 

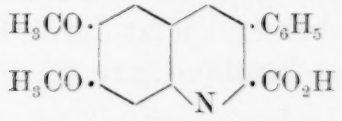
6,7-Dimethoxy-chinaldinsäure bildet sich recht glatt bei der Kondensation von 3,4-Dimethoxy-6-amino-benzal-4-toluidin (III) mit Brenztraubensäure. Dagegen ist es uns nicht gelungen, 2-Amino-benzal-4-toluidin selbst mit Brenztraubensäure zu Chinaldinsäure zu kondensieren, während sie mit 2-Amino-benzaldehyd leicht zu erhalten ist. Das hat uns veranlaßt, den Geltungsbezirk der von Borsche und Barthenheier ausgearbeiteten Sonderform der Friedländerschen Chinolinsynthese[2]) noch durch weitere vergleichende Versuche mit 2-Amino-benzal-4-toluidin, 3,4-Dimethoxy-6-amino-benzal-4-toluidin und 3,4-Methylendioxy-6-amino-benzal-4-toluidin abzugrenzen. Von Carbonylverbindungen haben wir außer Brenztraubensäure zunächst einige

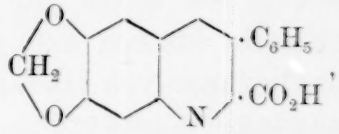
[1]) **B. 52**, 432 (1919).

[2]) **A. 548**, 50 (1941); **550**, 160 (1942).

andere α-Ketonsäuren dazu herangezogen (Phenyl-brenztraubensäure, die Ester der α,γ-Dioxo-valeriansäure und der γ-Phenyl-α,γ-dioxo-buttersäure), ferner 1,2-Diketone $R.CO.CO.CH_3$ (Diacetyl, 1-Phenyl-1,2-dioxo-propan) und ihre für die Synthese geeigneten Abkömmlinge (Brenztraubenaldoxim, Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazon, 1-Phenyl-1-oximido-2-oxo-propan), schließlich 1,3-Diketone (Acetylaceton, Benzoylaceton) und Benzoyl-essigester.

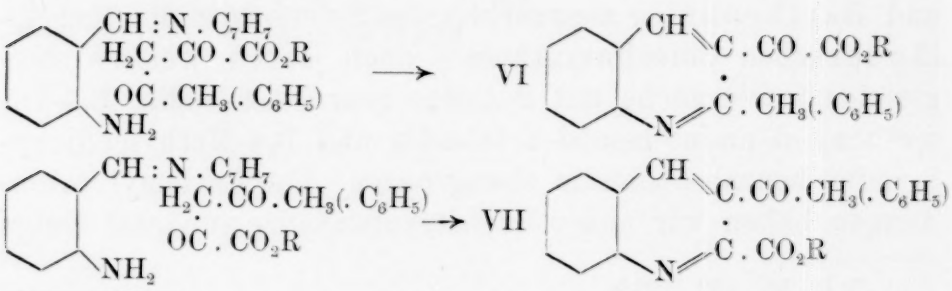
Die Ansätze mit *Phenyl-brenztraubensäure* verliefen wie die mit der nicht substituierten Säure. Sie führten mit 6-Amino-veratral-toluidin und mit 6-Amino-piperonyliden-toluidin zu den *3-phenylierten Chinaldinsäuren* IV und V

IV 

V 

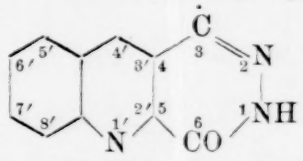
mit 2-Amino-benzal-toluidin nur zu einem amorphen Harz, während sich 2-Amino-benzaldehyd selbst mit Phenylbrenztraubensäure glatt zu 3-Phenyl-chinaldinsäure vereinigt [1]). Die Bildung von Chinolinderivaten aus den Azomethinen wird also anscheinend durch ein zur Azomethingruppe p-ständiges Alkoxyl begünstigt, vielleicht, weil es ihre Anlagerungsfähigkeit erhöht, vielleicht auch, weil es ihre Hydrolyse zu den anlagerungsfähigeren Aldehyden erleichtert.

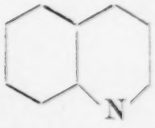
Bei der *Einwirkung der Azomethine auf α,γ-Dioxo-valeriansäureester und auf γ-Phenyl-α,γ-dioxo-buttersäure-ester* waren je nach der Stellung des Carbonyls, das sich am Ringschluß beteiligte, 2-Methyl- bzw. 2-Phenyl-chinolin-3-glyoxylsäure-ester (VI) oder *3-Acyl-chinaldinsäure-ester* (VII) zu erwarten:



[1]) Borsche u. Noll, A. **532**, 127 (1937).

Daß letztere vorlagen, ergab sich aus dem Verhalten der Kondensationsprodukte gegen Hydrazin, mit dem sie zu *4, 5 (2', 3')-Chinolino-pyridazinonen* (VIII) zusammentraten,

VIII 

IX  · CH : NOH

und daraus, daß die zugehörigen Säuren beim Schmelzen in *3-acylierte Chinoline* übergingen. Diese sind so gut zugänglich, während sie sich aus 1,3-Keto-aldehyden (Oxymethylenketonen) mit 2-Amino-benzaldehyden nicht gewinnen lassen[1]).

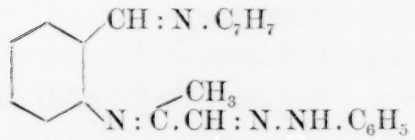
Aus 1,2-Diketonen $R.CO.CO.CH_3$ haben wir mit 2-Amino-benzal-toluidinen trotz vielfacher Abänderung der Versuchsbedingungen weder die erhofften 2-Acyl-chinoline noch andere gut charakterisierte Reaktionsprodukte erhalten, ebensowenig aus 1-Phenyl-1-oximino-2-oxo-propan. Dagegen reagiert *Brenztraubén-aldoxim* mit ihnen verhältnismäßig glatt wenn auch nicht eindeutig. Als Hauptprodukte liefert es die alkali-löslichen *Oxime von Chinolin-2-aldehyden* (IX) daneben wechselnde Mengen von alkali-unlöslichen Stoffen, über deren Natur wir uns trotz aller darauf verwandten Mühe noch keine Klarheit verschaffen konnten. Die Chinolin-2-aldoxime werden durch kochendes Acetanhydrid zu *2-Cyan-chinolinen* (*Chinaldinsäure-nitrilen*) anhydrisiert. Sie zu den Aldehyden zu hydrolysieren, ist uns bisher nicht geglückt, auch nicht auf dem Umweg über die *Phenylhydrazone*, die aus ihren alkoholischen Lösungen beim Erwärmen mit Phenylhydrazin und Salzsäure als Chlorhydrate ausfallen.

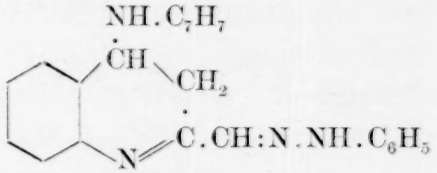
Diese Phenylhydrazone sollten eigentlich auch aus *2-Amino-benzal-toluidinen und Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazon* zu gewinnen sein. Die Reaktion zwischen ihnen bleibt aber auf einer Zwischenstufe stehen und führt zu Stoffen, die aus den Ausgangsmaterialien durch einfachen Wasseraustritt hervorgegangen sind:

$C_9H_{10}ON_2$ (Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazon)
$+ C_{14}H_{14}N_2$ (Amino-benzal-toluidin) $= C_{23}H_{22}N_4 + H_2O$.

[1]) Eliasberg u. Friedländer, B. **25**, 1756 (1892).

Es könnte sich bei diesen Stoffen um monocyclische „Anile" des Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazons (X) oder um bicyclische Dihydrochinoline (XI) handeln:

X 

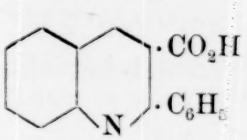
XI 

Da der Stoff $C_{23}H_{22}N_4$ aus Acetanhydrid auch nach mehrstündigem Kochen unverändert wieder auskrystallisiert, glauben wir ihm Formel X zuschreiben zu müssen. Wir schließen weiter daraus, daß sich bei unseren Chinolinsynthesen die Reaktionspartner zuerst durch Abspaltung von Wasser zwischen $.NH_2$ und $.CO.$ zu anilartigen Kondensationsprodukten vereinigen, die sich dann zu Dihydrochinolinen umlagern. Letztere stoßen p-Toluidin ab und verwandeln sich dadurch in die beständigeren Chinoline. Weshalb gerade bei den Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazonen diese Reaktionsfolge auf der ersten Stufe stehen bleibt, wissen wir noch nicht. Freier 2-Amino-benzaldehyd vereinigt sich, wie Herr Dr. Wilhelm Doeller unabhängig von uns im hiesigen Institut schon vor einigen Jahren beobachtet hat, mit ihnen ganz normal zu Chinolin-2-aldehyd-phenylhydrazonen.

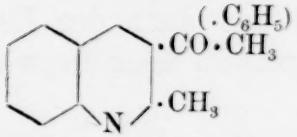
1,3-Diketone und β-Ketonsäure-ester mit der Atomgruppierung $.CO.CH_2.$ setzten sich bei Gegenwart von Piperidin in allen von uns untersuchten Fällen mit 2-Amino-benzal-toluidinen ohne jede Schwierigkeit zu Chinolinderivaten um. Für Acetessigester haben das bereits Borsche und Barthenheier festgestellt. Die Ausdehnung des Verfahrens auf Benzoylessigester und 1,3-Diketone erschließt einen neuen Weg zu *2-arylierten Chinolin-3-carbonsäuren* (XII), die uns als Ausgangsstoffe für die Darstellung von *2,3-Benzo-4-aza-fluorenonen* interessierten[1]) und zu 2-substituierten *3-Acylchinolinen* (XIII), deren einfachste Vertreter schon vor längerer Zeit gewonnen wurden, 3-Acetyl-chinaldin aus 2-Amino-benzaldehyd und Acetylaceton von Elias-

[1]) Vgl. dazu Borsche u. Sinn, A. **532**, 146 (1937).

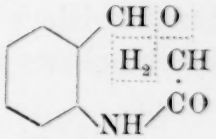
berg und Friedländer[1]), 3-Benzoyl-chinaldin aus 2-Amino-benzaldehyd und Benzoyl-aceton von Stark[2]).



XII



XIII

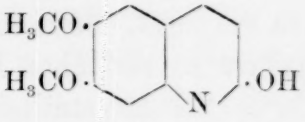


XIV

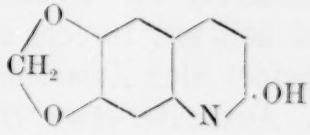
Letzterer hat auch die Konstitution beider Ketone, die aus ihrer Synthese nicht eindeutig abzuleiten ist, durch Abbaureaktionen sichergestellt.

Nach Camps läßt sich 2-Acetamino-benzaldehyd (XIV) durch Alkali intramolekular zu Carbostyril kondensieren[3]). Wir haben auch diese Synthese auf die 2-Amino-benzal-toluidine zu übertragen versucht, dabei aber wieder gefunden, daß 2-Acetamino-benzal-toluidin selbst kein Carbostyril liefert, sondern nur entacetyliert wird, während 3,4-Dimethoxy-6-amino-benzal-toluidin und 3,4-Methylendioxy-6-amino-benzal-toluidin durch Acetanhydrid schon bei Zimmertemperatur über die Acetylderivate hinweg sogleich in die *Carbostyrile XV und XVI* übergeführt werden.

XV



XVI



Der Übergang der Acetaminoverbindungen in die Carbostyrile muß unmittelbar durch Abspaltung von 4-Toluidin erfolgen, da im Reaktionsgemisch kein Wasser vorhanden ist, die Acetamino-aldehyde also nicht als Zwischenstufen bei der Cyclisierung auftreten können.

Von den vielen neuen jetzt leicht zugänglichen 6,7-Dimethoxy-chinolinen haben wir bisher nur das einfachste zur 6,7-Dioxy-verbindung I entmethyliert, anfangs durch Erhitzen mit Jodwasserstoff, später durch Erhitzen mit Pyridiniumchlorid nach Prey[4]). Aus der wäßrigen Lösung der Schmelze wird die Base, die wegen ihrer Löslichkeitsverhältnisse schwer auf andere Weise zu isolieren ist, als

[1]) a. a. O. [2]) B. **42**, 715 (1909).
[3]) Ar. **237**, 682 (1899). [4]) B. **74**, 1219 (1941).

Bleisalz gefällt und aus ihm durch Schwefelwasserstoff zurückgewonnen. Wir haben sie durch einige Derivate charakterisiert und uns dann der Darstellung von 7,8-Dioxy-chinolinen zugewandt, über die wir demnächst berichten werden.

Beschreibung der Versuche[1]).

I.

A. Chinaldinsäuren.

Chinaldinsäure. 1,2 g 2-Amino-benzaldehyd in 20 ccm Alkohol werden 4 Stunden mit 0,9 g Brenztraubensäure und 4 ccm 4n-Natronlauge gekocht. Dann wird mit 2,5 ccm Wasser verdünnt, mit 8 ccm 2n-Essigsäure versetzt und stark eingeengt. Beim Erkalten scheidet die Lösung reichlich *Chinaldinsäure* mit allen ihren charakteristischen Eigenschaften ab.

6,7-Dimethoxy-chinaldinsäure (II).

10,8 g 6-Amino-veratral-toluidin (0,04 Mol) in 75 ccm Alkohol werden mit 3,6 g Brenztraubensäure und 15 ccm 4n-Natronlauge 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dann werden Alkohol und p-Toluidin im Dampfstrom abdestilliert; der Rückstand wird filtriert, etwas eingeengt und heiß mit 16 ccm 2n-Essigsäure versetzt. Beim Erkalten scheidet sich *Dimethoxy-chinaldinsäure* in rötlichen Flocken ab. Ausbeute etwa 75 Proc. d. Th.[2]). Sie krystallisiert aus heißem Wasser in farblosen Nadeln, die nach dem Trocknen i. V. bei 215° schmelzen.

25,9 mg Subst.: 1,36 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{12}H_{11}O_4N$ Ber. N 6,00 Gef. N 5,98.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe Kryställchen, Schmelzp. 215°.

$C_{18}H_{14}O_{11}N_4$ Ber. N 12,12 Gef. N 12,18.

6,7-Dimethoxy-chinolin: 4,66 g der Säure werden mit etwas Kupferbronze vermischt und bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 225° erhitzt, danach im Hochv. übergetrieben. Das Destillat (etwa 3 g, bei der Rektifikation

[1]) Die Versuche wurden, soweit nichts anderes angegeben, mit je 0,01 Mol der Ausgangsmaterialien angesetzt.

[2]) Erhitzt man das Reaktionsgemisch ohne Natronlauge oder statt ihrer mit 0,02 Mol Piperidin, so sinkt sie auf 60—65 Proc. d. Th.

Siedep.$_{0,5\ mm}$ 135°) bildet ein zähflüssiges gelbes Öl, das auch nach der Reinigung über das Pikrat keine Neigung zum Erstarren zeigt.

30,5 mg Subst.: 77,8 mg CO_2, 16,4 mg H_2O. — 30,2 mg Subst.: 1,96 ccm N (22°, 750 mm)[1]).

$C_{11}H_{11}O_2N$	Ber.	C 69,84	H 5,62	N 7,41
	Gef.	„ 69,57	„ 6,03	„ 7,41.

6,7-Dimethoxy-chinolin erhält man auch, wenn man 2,8 g Amino-veratral-toluidin in 20 ccm Alkohol 10 Stunden mit 0,9 g Acetaldoxim (0,015 Mol) und 5 ccm 50-proc. Kalilauge sieden läßt, mit Wasserdampf destilliert und den Rückstand erschöpfend ausäthert. Ausbeute etwa 0,7 g.

Chlorhydrat und *Sulfat* der Base lösen sich leicht in Wasser. Ihr *Pikrat* krystallisiert aus viel Methanol in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 252°.

$C_{17}H_{14}O_9N_4$ Ber. N 13,39 Gef. N 13,36

ihr *Jodmethylat* in gelben, glänzenden Blättchen vom Schmelzp. 258°.

$C_{12}H_{14}O_2NJ$ Ber. N 4,23 Gef. N 4,43.

6,7-Methylendioxy-chinaldinsäure.

Sie entsteht unter den angegebenen Bedingungen aus 6-Amino-piperonyliden-toluidin in einer Ausbeute von 55 Proc. d. Th., setzt sich aus heißem Wasser in bräunlichen Kryställchen ab und schmilzt bei 231° unter Gasentwicklung.

31,0 mg Subst.: 1,78 ccm N (24°, 754 mm).

$C_{11}H_7O_4N$ Ber. N 6,45 Gef. N 6,55.

Pikrat: Aus Alkohol derbe, gelbe Nadeln, Schmelzp. 182—183°.

$C_{17}H_{10}O_{11}N_4$ Ber. N 12,55 Gef. N 12,51.

6,7-Methylendioxy-chinolin. Das hellgelbe Destillat, das man beim Erhitzen der Säure i. Hochv. erhält, erstarrt sofort krystallin und schmilzt nach der Rektifikation bei 116—117°.

---

[1]) Eine Methoxylbestimmung nach Vieböck ergab nur etwa die Hälfte des berechneten Wertes (17,91 Proc. OCH_3 statt 33,86 Proc.). Auch bei anderen methoxylierten Chinolinen haben wir mehrfach zu kleine Methoxylwerte erhalten. Wir vermuten, daß sich in diesen Fällen ein Teil des bei der Entmethylierung gebildeten Jodmethyls an den Stickstoff angelagert und dadurch der Verflüchtigung entzogen hat. Übereinstimmend mit dieser Annahme lieferte uns eine Methoxylbestimmung unter den üblichen Bedingungen für 6,7-Dimethoxy-chinolin-jodmethylat glatt den für 2 OCH_3 berechneten Wert:

19,75 mg Subst.: 7,37 ccm $^n/_{10}$-Natriumthiosulfat-lösung.

$C_{12}H_{14}O_2NJ$ Ber. OCH_3 18,74 Gef. OCH_3 19,30.

27,2 mg Subst.: 69,3 mg CO_2, 10,8 mg H_2O. — 19,2 mg Subst.: 1,36 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{10}H_7O_2N$	Ber.	C 69,36	H 4,05	N 8,09
	Gef.	„ 69,49	„ 4,44	„ 8,10.

Sein in Alkohol schwer lösliches *Pikrat* schmilzt bei 245°.

$C_{16}H_{10}O_9N_4$ Ber. N 13,42 Gef. N 13,92.

B. 3-Phenyl-chinaldinsäuren.

3-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinaldinsäure (IV).

5,4 g 6-Amino-veratral-toluidin (0,02 Mol) werden wie vorher mit 3,3 g frisch dargestellter Phenyl-brenztraubensäure kondensiert und weiter verarbeitet. Die Rohsäure, ein schnell erstarrender rotbrauner Niederschlag, wird durch mehrfaches Umfällen erst aus verdünnter Natronlauge, dann aus Natriumbicarbonatlösung gereinigt und schließlich aus heißem Wasser umkrystallisiert. Sie bildet danach dichtverfilzte farblose Nädelchen, die Krystallwasser enthalten und bei 151—152° schmelzen.

4,743 mg Subst. (i. Hochv. bei 118° getr.): 12,115 mg CO_2, 2,080 mg H_2O. — 3,286 mg Subst.: 0,119 ccm N (18,5°, 770 mm).

$C_{18}H_{15}O_4N$	Ber.	C 69,87	H 4,89	N 4,53
	Gef.	„ 69,66	„ 4,91	„ 4,29.

3-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinolin. Es ist roh ein zähes, rotbraunes Harz, aus dessen Lösung in wenig Methanol die Base im Eisschrank allmählich in derben gelblichen Spießen auskrystallisiert. Sie schmelzen nach mehrfachem Umlösen bei 90—91°.

21,6 mg Subst.: 58,0 mg CO_2, 10,5 mg H_2O. — 20,2 mg Subst.: 0,96 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{17}H_{15}O_2N$	Ber.	C 76,98	H 5,66	N 5,29
	Gef.	„ 76,79	„ 5,70	„ 5,44.

3-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinaldinsäure (V).

Sie entsteht aus 6-Amino-piperonyliden-toluidin und Phenyl-brenztraubensäure und krystallisiert aus verdünnter Essigsäure in feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 172° u. Zers.

22,8 mg Subst. (i. Hochv. bei 118° getr.): 0,96 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{17}H_{11}O_4N$ Ber. N 4,71 Gef. N 4,82.

3-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinolin. Aus Methanol gelblich-weiße Nadeln vom Schmelzp. 132°.

13,5 mg Subst.: 31,1 mg CO_2, 4,9 mg H_2O. — 23,5 mg Subst.: 1,16 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{16}H_{11}O_2N$	Ber.	C 77,11	H 3,28	N 5,62
	Gef.	„ 76,97	„ 3,56	„ 5,65.

C. 3-Acyl-chinaldinsäuren.

3-Acetyl-chinaldinsäure-äthylester (VII).

Wenn man 2,1 g 2-Amino-benzal-toluidin mit 1,6 g α,γ-Dioxy-valeriansäure-äthylester („Aceton-oxalester") und 8 Tropfen Piperidin 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad verschmilzt und darauf mit Wasserdampf destilliert, bleibt ein braunes Harz zurück, das nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol den Ester VII in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 93—94° liefert.

13,9 mg Subst.: 0,71 ccm N (20°, 764 mm).

$C_{14}H_{13}O_3N$ Ber. N 5,75 Gef. N 5,98.

Der Ester gibt wie die andern von uns untersuchten Stoffe dieses Typs weder ein Pikrat noch ein 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon, aber beim Kochen seiner alkoholischen Lösung mit Hydrazinhydrat das *Chinolino-pyridazinon* VIII, das aus Eisessig in farblosen Blättchen herauskommt. Sie zersetzen sich oberhalb 320°.

6,2 mg Subst.: 1,35 ccm N (20°, 743 mm).

$C_{12}H_9ON_3$ Ber. N 19,91 Gef. N 19,70.

3-Acetyl-6,7-dimethoxy-chinaldinsäure-äthylester. Ein Gemisch aus 2,7 g Amino-veratral-toluidin und 1,6 g Aceton-oxalester erwärmt sich auf Zusatz einiger Tropfen Piperidin beträchtlich und verflüssigt sich auf dem siedenden Wasserbad zu einer homogenen Schmelze, die sich langsam bräunt und dann zu einer öldurchtränkten Krystallmasse erstarrt. Nach 2 Stunden wird sie durch Destillation mit Wasserdampf von Piperidin und Toluidin, durch Erwärmen mit wenig Alkohol von Schmieren befreit und krystallisiert danach aus viel Alkohol in prächtigen gelben Prismen vom Schmelzp. 187—188°.

20,2 mg Subst.: 47,2 mg CO_2, 10,6 mg H_2O. — 19,3 mg Subst.: 0,83 ccm N (23°, 749 mm).

$C_{16}H_{17}O_5N$	Ber.	C 63,69	H 5,61	N 4,62
	Gef.	„ 63,75	„ 5,85	„ 4,89.

Wenn man 0,3 g des Esters in 5 ccm Alkohol mit 0,15 g Hydrazinhydrat erwärmt, beginnt nach wenigen Augenblicken die Abscheidung von *3-Methyl-4,5 (2',3')-(6',7'-dimethoxy-chinolino)-1,6-dihydro-6-oxo-pyridazin* (0,27 g). Es setzt sich aus siedendem Eisessig in gelblichen Körnchen ab, die sich von 295° ab dunkel färben und bei etwa 315° schmelzen.

$C_{14}H_{13}O_3N_3$ Ber. N 15,50 Gef. N 15,26.

3-Acetyl-6,7-dimethoxy-chinaldinsäure. 3 g des Esters werden in 60 ccm Alkohol 2 Stunden mit 10 ccm 4n-Kalilauge gekocht. Dann verdünnt man mit 60 ccm Wasser, filtriert und versetzt heiß mit 20 ccm 2n-Essigsäure. Beim Erkalten krystallisiert die Säure in farblosen,

verfilzten Nadeln aus. Sie schmelzen nach dem Umlösen aus Eisessig bei 194° unter CO_2-entwicklung.

8,9 mg Subst.: 0,40 ccm N (24°, 741 mm).

$C_{14}H_{13}O_5N$ Ber. N 5,09 Gef. N 5,04.

Das dabei entstehende

3-Acetyl-6,7-dimethoxy-chinolin krystallisiert aus verdünnter Essigsäure in fast farblosen Nädelchen vom Schmelzp. 161—162°.

17,2 mg Subst.: 0,96 ccm N (24°, 743 mm).

$C_{13}H_{13}O_3N$ Ber. N 6,05 Gef. N 6,25.

Anders wie der zugehörige Chinaldinsäure-ester bildet es in Methanol beim Kochen mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin und Salzsäure glatt ein *Dinitro-phenyl-hydrazon.* Es fällt als Chlorhydrat in orangeroten Flocken aus und wird aus ihnen beim Umkrystallisieren aus Eisessig + Natriumacetat in ziegelroten Nadeln vom Schmelzp. 301° erhalten.

$C_{19}H_{17}O_6N_5$ Ber. N 17,00 Gef. N 17,01.

3-Acetyl-6,7-methylendioxy-chinaldinsäure-äthylester. Der Ester entsteht aus Amino-piperonyliden-toluidin, Acetonoxalester und Piperidin auf dem Wasserbad in einer Ausbeute von 75 Proc. d. Th. Aus Alkohol krystallisiert er in langen, gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 160—161°.

25,2 mg Subst.: 57,6 mg CO_2, 10,7 mg H_2O. — 32,7 mg Subst.: 1,32 ccm N (20°, 741 mm).

$C_{15}H_{13}O_5N$	Ber.	C 62,28	H 4,49	N 4,85
	Gef.	„ 62,34	„ 4,75	„ 4,59.

Das zugehörige *Pyridazinon* krystallisiert aus Eisessig in gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 355—357°.

$C_{13}H_9O_3N_3$ Ber. N 16,46 Gef. N 16,50.

3-Benzoyl-chinaldinsäure-äthylester (VII). Da die Schmelze aus 4,2 g Amino-benzal-toluidin, 4,4 g „Acetophenon-oxalester" und 8 Tropfen Piperidin auch nach mehrstündigem Erwärmen auf 100° nicht erstarrte, wurde der Rückstand von der Dampfdestillation, ein dunkelbraunes Öl, mit Äther aufgenommen und nach dem Trocknen und Entäthern mit etwas Alkohol verrührt. Nach einigen Tagen hatten sich 1,2 g derber Krystalle daraus abgesetzt. Bei öfterem Umlösen aus Alkohol verwandelten sie sich in farblose Spieße vom Schmelzp. 89°.

19,7 mg Subst.: 53,9 mg CO_2, 8,6 mg H_2O. — 19,3 mg Subst.: 0,8 ccm N (20°, 764 mm).

$C_{19}H_{15}O_3N$	Ber.	C 74,65	H 4,81	N 4,58
	Gef.	„ 74,62	„ 4,88	„ 4,85.

1,5 g des öligen Rohesters (0,005 Mol) in 6 ccm Alkohol gaben nach kurzem Kochen mit 0,2 g Hydrazinhydrat 0,9 g *3-Phenyl-4,5(2',3')-*

chinolino-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (VIII), farblose Nädelchen vom Schmelzp. 308—310° (aus Eisessig).

$C_{17}H_{11}ON_3$ Ber. N 15,40 Gef. N 15,62.

3-Benzoyl-6,7-dimethoxy-chinaldinsäure-äthylester. Ansatz wie vorher mit 5,4 g 6-Amino-veratral-toluidin (0,02 Mol). Der Rückstand von der Dampfdestillation erstarrt krystallin. Er bildet nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol gelbliche Nadeln vom Schmelzp. 196—197°.

12,5 mg Subst.: 0,44 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{21}H_{19}O_5N$ Ber. N 3,83 Gef. N 4,07.

Das *Pyridazinon* daraus setzt sich aus Eisessig in farbloses, bei 316—318° schmelzendes Kryställchen ab.

$C_{19}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 12,63 Gef. N 12,48.

3-Benzoyl-6,7-dimethoxy-chinaldinsäure. 3,6 g des Esters werden durch Kochen mit 70 ccm Alkohol und 10 ccm 4n-Kalilauge verseift, danach mit 20 ccm 2n-Essigsäure versetzt. Beim Erkalten krystallisiert die Säure in farblosen Nadeln vom bleibenden Schmelzp. 206—207° aus.

13,3 mg Subst.: 0,51 ccm N (24°, 741 mm).

$C_{19}H_{15}O_5N$ Ber. N 4,15 Gef. N 4,20.

Beim Schmelzen mit anschließender Destillation i. Hochv. entsteht aus ihr *3-Benzoyl-6,7-dimethoxy-chinolin*, das als schwach rötlich gefärbtes Öl übergeht, aber beim Anspritzen mit Methanol schnell erstarrt. Aus verdünnter Essigsäure kommt es in Nadeln heraus, die bei 156 bis 157° schmelzen.

14,3 mg Subst.: 0,62 ccm N (24°, 743 mm).

$C_{18}H_{15}O_3N$ Ber. N 4,78 Gef. N 4,86.

3-Benzoyl-6,7-methylendioxy-chinaldinsäure-äthylester. Das Produkt der Kondensation von Amino-piperonyliden-toluidin mit Acetophenonoxalester krystallisiert aus Eisessig + Wasser in gelblichen verfilzten Nädelchen vom Schmelzp. 247—248°. Ausbeute daran etwa 65 Proc. d. Th.

24,8 mg Subst.: 0,96 ccm N (24°, 744 mm).

$C_{18}H_{15}O_5N$ Ber. N 4,30 Gef. N 4,36.

D. Oxime von Chinolin-2-aldehyden.

Chinolin-2-aldehyd-oxim (IX).

4,2 g Amino-benzal-toluidin (0,02 Mol) werden in 30 ccm Alkohol gelöst und mit 2 g Brenztraubenaldoxim und 10 ccm 50-proc. Kalilauge 6 Stunden gekocht. Dann werden Alkohol und p-Toluidin mit Dampf abgeblasen. Der Destillationsrückstand wird von den darin aufgeschwemmten alkaliunlöslichen Stoffen (1—1,5 g) abfiltriert, aus dem Filtrat das Chinolin-aldoxim durch Essigsäure in grauen krystallinen

Flocken (3 *g*) gefällt. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol (Tierkohle!) bildet es glitzernde Nädelchen vom Schmelzp. 188—189°, wie im Schrifttum angegeben[1]).

Sein *Pikrat* krystallisiert aus Methanol in gelben bei 226—227° schmelzenden Nadeln.

$C_{16}H_{11}O_8N_5$ Ber. N 17,41 Gef. N 17,30.

Der alkaliunlösliche Teil des Reaktionsproduktes enthält anscheinend noch etwas Chinolin-aldoxim, daneben viel Harz und einen Stoff vom Schmelzp. 196—197°, den wir bisher nicht näher untersucht haben.

6,7-Dimethoxy-chinolin-2-aldehyd-oxim. 5,4 g Amino-veratral-toluidin (0,02 Mol) liefern mit 2 g Isonitroso-aceton nach obigem Verfahren neben 2,2 g eines alkaliunlöslichen Stoffes 3 g des Chinolin-aldoxims. Es krystallisiert aus Alkohol in gelblichen Blättchen vom Schmelzp. 243°.

19,4 mg Subst.: 44,2 mg CO_2, 9,1 mg H_2O. — 20,0 mg Subst.: 2,16 ccm N (24°, 758 mm).

$C_{12}H_{12}O_3N_2$	Ber.	C 62,07	H 5,17	N 12,06
	Gef.	„ 62,14	„ 5,25	„ 12,08.

Ein Jodmethylat haben wir daraus auch durch mehrstündiges Erhitzen mit überschüssigem Jodmethyl auf 100° nicht erhalten können.

Sein *Pikrat* löst sich ziemlich leicht in Methanol und scheidet sich daraus beim Verdünnen in gelben, verfilzten Nadeln vom Schmelzpunkt 253—254° ab.

$C_{18}H_{15}O_{10}N_5$ Ber. N 15,16 Gef. N 15,26.

Das in Alkali unlösliche Nebenprodukt haben wir mehrfach mit Aceton aus der Hülse extrahiert und durch Krystallisation aus Alkohol weiter gereinigt. Es bildete danach gelblich-weiße Nädelchen, die bei 267—269° zu einer orangeroten Flüssigkeit zusammenschmolzen. Sie lösten sich in verdünnter Salzsäure mit roter Farbe; die Lösung entfärbte sich nach einiger Zeit, gleichzeitig schied sich ein brauner, flockiger Niederschlag ab. Ihre Analyse führte auf die vorläufig nicht auflösbare Formel $C_{32}H_{34}O_6N_4$.

29,4 mg Subst.: 72,7 mg CO_2, 16,0 mg H_2O. — 12,0 mg Subst.: 1,04 ccm N (21°, 753 mm).

$C_{32}H_{34}O_6N_4$	Ber.	C 67,33	H 6,01	N 9,83
	Gef.	„ 67,44	„ 6,09	„ 9,97.

Auch einige Derivate des Stoffes (*Acetylverbindung*, aus Alkohol gelbe Krystalle vom Schmelzp. 176—177°; *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon*, braune Nadeln vom Schmelzp. 275—276°) und ihre analytische Untersuchung haben uns nicht ermöglicht, sie zu deuten.

---

[1]) Pfitzinger, J. pr. [2] **66**, 264 (1902).

6,7-Methylendioxy-chinolin-2-aldehyd-oxim. Ausbeute daran aus 2,55 g Amino-piperonyliden und 1 g Isonitroso-aceton 2,3 g (daneben 0,7 g an nicht in Alkali löslichem Produkt). Es krystallisiert aus Methanol in gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 252—253°.

14,7 mg Subst.: 33,0 mg CO_2, 4,8 mg H_2O. — 22,2 mg Subst.: 2,57 ccm N (23°, 753 mm).

$C_{11}H_8O_3N_2$	Ber.	C 61,11	H 3,70	N 12,96
	Gef.	„ 61,23	„ 3,74	„ 13,23.

Pikrat: Gelbliche Blättchen, die sich oberhalb 340° lebhaft zersetzen.

$C_{17}H_{11}O_{10}N_5$ Ber. N 15,73 Gef. N 15,90.

Der *alkali-unlösliche Stoff* setzt sich aus siedendem Eisessig in weißen Nadeln ab; Schmelzp. oberhalb 365°.

21,1 mg Subst.: 51,1 mg CO_2, 7,8 mg H_2O. — 16,6 mg Subst. 1,56 ccm N (19°, 751 mm).

	Gef.	C 65,92	H 4,14	N 10,86
Daraus berechnet $C_{14}H_{10}O_3N_2$	Ber.	„ 66,12	„ 3,97	„ 11,03.

E. „Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazon“ und 2-Amino-benzal-toluidin.

Wenn man 2,1 g Amino-benzal-toluidin mit 1,6 g Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazon[1]) und 8 Tropfen Piperidin 4 Stunden im Ölbad auf 160—170° erhitzt, schmelzen sie zu einer braunen Flüssigkeit zusammen, die beim Erkalten krystallin erstarrt und bei der Destillation mit Wasserdampf kein p-Toluidin abgibt. Aus ihrer Lösung in heißem Alkohol krystallisieren gelbe Nadeln vom Schmelzp. 221°, während das Phenylhydrazon des Chinolin-2-aldehyds bei 203° schmilzt. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{23}H_{22}N_4$ eines „Anils“ aus den beiden Ausgangsmaterialien (X):

13,8 mg Subst.: 39,3 mg CO_2, 7,9 mg H_2O. — 17,4 mg Subst.: 2,40 ccm N (23°, 756 mm).

$C_{23}H_{22}N_4$	Ber.	C 77,97	H 6,21	N 15,82
	Gef.	„ 77,67	„ 6,41	„ 15,82.

Aus seiner Lösung in der 10-fachen Menge Acetanhydrid schied sich der Stoff nach 2-stündigem Sieden unverändert wieder ab, ebenso aus seiner gesättigten Lösung in Alkohol nach 2-stündigem Sieden mit der gleichen Menge Kalilauge 1 : 1. Bei einem Versuch, ihn im Vakuum zu destillieren, zersetzte er sich vollständig.

Entsprechend zusammengesetzte Verbindungen bilden sich auch aus den beiden andern Amino-benzal-toluidinen beim Verschmelzen mit Brenztraubenaldehyd-phenylhydrazon und Piperidin.

[1]) Dargestellt nach der Vorschrift von Japp und Klingemann, A. **247**, 217 (1888).

Das „*Anil*“ *aus Amino-veratral-toluidin* krystallisiert aus Methanol in orangeroten Nädelchen und schmilzt bei 151—152°.

19,5 mg Subst.: 2,37 ccm N (24°, 754 mm).

$C_{25}H_{26}O_2N_4$ Ber. N 13,52 Gef. N 13,85.

Das „*Anil*“ *aus Amino-piperonyliden-toluidin* kommt aus seiner alkoholischen Lösung nach dem Kochen mit Tierkohle in langen goldgelben Nadeln vom Schmelzp. 173—174° heraus.

13,4 mg Subst.: 1,68 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{24}H_{22}O_2N_4$ Ber. N 14,07 Gef. N 14,33.

F. 3-Acetyl- und 3-Benzoyl-chinaldine.

3-Acetyl-chinaldin (XIII).

Amino-benzal-toluidin (2,1 g) und Acetylaceton (1 g) vereinigen sich nach Zugabe einiger Tropfen Piperidin schon auf dem siedenden Wasserbad unter Ringschluß. Nach 4 Stunden wird mit Dampf destilliert, dem erkalteten Rückstand das Keton durch Äther entzogen, getrocknet und i. V. destilliert. Nach dem Umkrystallisieren aus sehr verdünntem Alkohol schmilzt es bei 57—58°, wie Eliasberg und Friedländer a. a. O. angeben.

Pikrat: Schwer löslich in Methanol; aus Eisessig gelbe, stark glänzende Prismen, die nach vorheriger Dunkelfärbung bei 233—234° schmelzen.

$C_{18}H_{14}O_8N_4$ Ber. N 13,53 Gef. N 13,70.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon. Bei der üblichen Arbeitsweise erhält man zunächst sein *Chlorhydrat*, daraus beim Umkrystallisieren aus Amylalkohol + Pyridin die freie Base in gelben bei 216—217° schmelzenden Spießen[1]).

$C_{18}H_{15}O_5N_5$ Ber. N 19,20 Gef. N 19,20.

3-Acetyl-6,7-dimethoxy-chinaldin. Es entsteht unter den eben angegebenen Bedingungen aus Amino-veratral-toluidin in einer Ausbeute

---

[1]) Acetylaceton gibt beim Kochen mit Dinitrophenyl-hydrazinlösung, wie wir bei dieser Gelegenheit vergleichshalber feststellten, *1-(2′,4′-Dinitrophenyl)-3,5-dimethyl-pyrazol*, das aus Alkohol in gelben, stark glänzenden Prismen vom Schmelzp. 119—120° herauskommt.

19,3 mg Subst.: 3,54 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{11}H_{10}O_4N_4$ Ber. N 21,19 Gef. N 21,36.

Benzoyl-aceton liefert *1-(2′, 4′-Dinitro-phenyl)-3,5-methyl-phenyl-pyrazol*, seidenglänzende, gekreuzte gelbe Nadeln vom Schmelp. 128 bis 129°.

33,8 mg Subst.: 4,97 ccm N (19°, 754 mm).

$C_{16}H_{12}O_4N_4$ Ber. N 17,29 Gef. N 17,07.

von 90 Proc. d. Th., krystallisiert aus Alkohol in weißen, verfilzten Nädelchen und schmilzt bei 142—143°.

18,9 mg Subst. i. V. bei 118° getr.: 47,4 mg CO_2, 10,5 mg H_2O. — 37,0 mg Subst.: 1,75 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{14}H_{15}O_3N$	Ber.	C 68,57	H 6,12	N 5,70
	Gef.	„ 68,40	„ 6,22	„ 5,47.

Pikrat: Gelbe verfilzte Nadeln (aus Eisessig), Schmelzp. 265—266°.

$C_{20}H_{18}O_{10}N_4$ Ber. N 11,83 Gef. N 11,90.

3-Acetyl-6,7-methylendioxy-chinaldin. Es krystallisiert aus Alkohol in derben, gelblichen, bei 171—172° schmelzenden Nadeln.

13,2 mg Subst. (i. V. bei 118° getr.): 32,9 mg CO_2, 5,7 mg H_2O.

$C_{13}H_{11}O_3N$	Ber.	C 68,12	H 4,80	N 6,11
	Gef.	„ 67,98	„ 4,83	„ 6,33.

Pikrat: Orangegelbe Nädelchen (aus Eisessig), Schmelzp. 234—236°.

$C_{19}H_{14}O_{10}N_4$ Ber. N 12,22 Gef. N 12,41.

3-Benzoyl-6,7-dimethoxy-chinaldin.

Es bildet sich sehr glatt bei mehrstündigem Verschmelzen von Aminovertral-toluidin, Benzoylaceton und etwas Piperidin auf dem Wasserbad und krystallisiert aus Alkohol in hellgelben, glänzenden Prismen vom Schmelzp. 158°.

13,0 mg Subst.: 0,56 ccm N (24°, 741 mm).

$C_{19}H_{17}O_3N$ Ber. N 4,56 Gef. N 4,72.

Ein 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon daraus zu gewinnen, ist uns nicht gelungen. Das entspricht den Beobachtungen von Stark über das unterschiedliche Verhalten des Carbonyls in 3-Acetyl-chinaldin und 3-Benzoyl-chinaldin[1]). In ersterem läßt es sich leicht durch Hydroxylamin und Semicarbazid nachweisen, in letzterem nur durch Hydroxylamin, mit dem es zudem viel träger reagiert.

G. Benzoyl-essigester und 2-Amino-benzal-toluidine.

2-Phenyl-chinolin-3-carbonsäure-äthylester (XII).

Der Ester bleibt als gelbliches Öl zurück, wenn man 2,1 g Amino-benzal-toluidin mit 2 g Benzoyl-essigsäure-äthylester und 10 Tropfen Piperidin einen halben Tag auf dem Wasserbad erhitzt, danach mit Dampf destilliert. Ausbeute 90 Proc. d. Th. Sein Pikrat krystallisiert aus Methanol in gelben, bei 159—160° schmelzenden Nadeln.

$C_{27}H_{18}O_9N_4$ Ber. N 11,06 Gef. N 11,30.

[1]) a. a. O.

Durch wäßrig-alkoholische Kalilauge wird er sehr glatt zu *2-Phenyl-chinolin-3-carbonsäure* vom Schmelzp. 229° verseift, die auf einem anderen zeitraubenderen und weniger ergiebigen Wege bereits von Sinn synthetisiert worden ist[1]).

2-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester. Auch das Produkt der Reaktion zwischen Amino-veratral-toluidin und Benzoylessigester fällt zunächst als Öl an, erstarrt aber nach dem Verreiben mit Alkohol bald. Nach wiederholtem Umlösen daraus bildet es hellgelbe Nadeln vom Schmelzp. 155°.

31,5 mg Subst.: 1,23 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{20}H_{19}O_4N$ Ber. N 4,16 Gef. N 4,46.

Die *Säure* daraus krystallisiert aus verdünnter Essigsäure in farblosen Nadeln, die bei 238—239° unter CO_2-entwicklung schmelzen.

19,3 mg Subst. i. V. bei 118° getr.: 0,80 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{18}H_{15}O_4N$ Ber. N 4,53 Gef. N 4,74.

2-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester. Aus dem öligen Rohester gewinnt man den reinen Stoff wie vorher in gelblichen, glitzernden Blättchen vom Schmelzp. 149°.

32,8 mg Subst.: 1,36 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{19}H_{15}O_4N$ Ber. N 4,37 Gef. N 4,07.

2-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinolin-3-carbonsäure setzt sich aus heißem Eisessig in kugeligen Aggregaten farbloser Nädelchen ab.

16,5 mg Subst. i. V. bei 118° getr.: 0,68 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{17}H_{11}O_4N$ Ber. N 4,78 Gef. N 4,68.

Sie schmilzt bei 283—284° und verwandelt sich dabei in das bei 110° schmelzende, bereits von Borsche und Quast beschriebene *2-Phengl-6,7-methylendioxy-chinolin*[2]).

H. Carbostyril-synthesen[3]).

2-Acetamino-benzal-4-toluidin. 2,1 g Amino-benzal-toluidin wurden a) mit 3 ccm Acetanhydrid, b) mit einem Gemisch aus 2 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Äther übergossen und unter öfterem Umschütteln bei Raumtemperatur aufbewahrt. In beiden Fällen lösten sie sich zunächst, dann schieden sich farblose Prismen von *2-Acetamino-benzal-toluidin* aus (0,6 g), die nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol bei 148—149° schmolzen.

15,55 mg Subst.: 1,50 ccm N (19°, 755 mm).

$C_{16}H_{16}ON_2$ Ber. N 11,11 Gef. N 11,13.

---

[1]) a. a. O. [2]) B. **52**, 436 (1919).

[3]) Großenteils bereits von Herrn Dr. Jacob Barthenheier ausgeführt.

Unter denselben Bedingungen, die bei einem Vergleichsversuch 2-Acetamino-benzaldehyd in Carbostyril verwandelten (0,5 g Acetamino-benzal-toluidin in 10 ccm Alkohol wurden 2 Stunden mit 2,5 ccm 2 n-Natronlauge gekocht), wurde es zu 2-Amino-benzal-4-toluidin vom richtigen Schmelzp. 102° hydrolysiert, nach 3-stündigem Erhitzen mit Piperidin (3 Tropfen auf 0,1 g) auf 150° unverändert zurückgewonnen[1]).

6,7-Dimethoxy-carbostyril (XV). Eine Lösung von 1,35 g Amino-veratral-toluidin (0,005 Mol) in 2 ccm Äther + 1 ccm Acetanhydrid, die bei Raumtemperatur sich selbst überlassen blieb, setzte nach einiger Zeit Krystalle ab. Sie wurden am nächsten Tage abgesaugt, mit Äther gewaschen und mit einer zweiten Krystallisation aus den eingeengten Mutterlaugen zusammen aus Methanol umkrystallisiert. Farblose, gekreuzte Prismen vom Schmelzp. 179° (Ausbeute 0,7 g) und der Zusammensetzung des Dimethoxy-carbostyrils.

25,7 mg Subst.: 60,5 mg CO_2, 12,8 mg H_2O. — 14,2 mg Subst.: 0,86 ccm N (24°, 763 mm).

$C_{11}H_{11}O_3N$	Ber.	C 64,39	H 5,36	N 6,86
	Gef.	„ 64,20	„ 5,57	„ 6,99.

Bei völligem Eindunsten der Mutterlaugen blieb ein farbloser, fester Rückstand, der sich nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol durch Krystallform (derbe Prismen) und Schmelzpunkt (150—152°) als *Acet-4-toluidin* erwies.

6,7-Methylendioxy-carbostyril (XVI). Aus 2,5 g Amino-piperonyliden-toluidin und 5 ccm Acetanhydrid wurden 1,8 g davon erhalten, die aus Methanol in gelblichen Blättchen vom Schmelzp. 158—159° herauskamen.

13,7 mg Subst.: 32,0 mg CO_2, 5,8 mg H_2O. — 26,3 mg Subst.: 1,70 ccm N (23°, 753 mm).

$C_{10}H_7O_3N$	Ber.	C 63,44	H 3,83	N 7,37
	Gef.	„ 63,69	„ 3,83	„ 7,38.

II.

A. 6,7-Dioxy-chinolin aus 6,7-Dimethoxy-chinolin.

a) *Durch Entmethylieren mit Jodwasserstoff.* 1,89 g der Dimethoxy-verbindung wurden 1 Stunde mit 10 ccm Eisessig + 10 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1,7) gekocht. Aus der auf $^1/_3$ ihres Volumens eingeengten Lösung kam beim Aufbewahren im Eisschrank *Dioxy-chinolin-jodhydrat* in braunen Kryställchen heraus, die wir am nächsten Tage abfiltrierten und aus möglichst wenig SO_2-haltigem Wasser umkrystallisierten.

Die gelblichen Nädelchen, die wir dabei erhielten, färbten sich von etwa 240° ab dunkel und schmolzen um 270°. Sie waren frei von Jod und erwiesen sich als *6,7-Dioxy-chinolinsulfat.*

[1]) Ebenso, als 0,65 g mit 10 ccm absolut-alkoholischem Ammoniak 5 Stunden auf 150° erhitzt wurden, um sie in 2-Methyl-chinazolin zu verwandeln.

38,0 mg Subst.: 1,83 ccm N (20°, 751 mm).

$C_9H_7O_2N.SO_4H_2$ Ber. N 5,41 Gef. N 5,54.

Bicarbonat fällte aus ihrer wäßrigen Lösung gelbliche Flocken, die sich von 225° ab langsam dunkel färbten, aber erst oberhalb 360° schmolzen und auch nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser beim Veraschen noch einen erheblichen Rückstand hinterließen. Ihr Stickstoffgehalt deutete auf die *Mononatrium-verbindung des Dioxy-chinolins.*

17,8 mg Subst.: 1,20 ccm N (24°, 741 mm).

$C_9H_6O_2NNa$ Ber. N 7,65 Gef. N 7,56.

Beim Benzoylieren nach Schotten-Baumann lieferten sie *6,7-Di-(benzoyl-oxy)-chinolin*, das sich aus Alkohol in farblosen, bei 135 bis 136° schmelzenden Kryställchen absetzte.

32,1 mg Subst.: 1,12 ccm N (25°, 755 mm).

$C_{23}H_{15}O_4N$ Ber. N 3,79 Gef. N 3,98.

Aus einer Lösung des Dioxy-chinolin-sulfats in Methanol wurde durch methanolische Pikrinsäurelösung das schwer lösliche *Pikrat* des 6,7-Dioxy-chinolins in gelben Nadeln gefällt. Es schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 270°.

$C_{15}H_{10}O_9N_4$ Ber. N 14,36 Gef. N 14,33.

b) *Durch Entmethylieren mit Pyridiniumchlorid.* 1,9 g Dimethoxychinolin werden mit der doppelten Gewichtsmenge Pyridiniumchlorid 5 Stunden auf 180—190° erhitzt. Die Schmelze wird nach dem Erkalten in Wasser gelöst und aus der Lösung durch Bleiacetat das Bleisalz des 6,7-Dioxy-pyridins als gelber, gut absitzender Niederschlag gefällt. Er wird ohne Saugen abfiltriert, gut ausgewaschen, noch feucht in Methanol aufgeschwemmt und in der Wärme mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrat vom Schwefelblei wird die Base nach dem Wegkochen des Schwefelwasserstoffs nochmals als Bleiverbindung abgeschieden usw. Schließlich engt man auf etwa 10 ccm ein und verwahrt im Eisschrank. Dabei kommt das *6,7-Dioxy-chinolin* in kaum gefärbten Kryställchen heraus, die um 230° sintern, bei 248—250° schmelzen und exsiccatortrocken noch 2 Mole Krystallwasser enthalten.

10,55, 16,8 mg Subst.: 21,10, 32,8 mg CO_2; 5,00, 7,28 mg H_2O. — 19,3 mg Subst.: 1,22 ccm N (22°, 752 mm).

$C_9H_{11}O_4N$	Ber.	C 54,82	H 5,58	N 7,10
	Gef.	„ 54,55, 54,49	„ 5,34, 5,23	„ 7,22.

Trocknet man i. V. bei 180° bis zur Gewichtskonstanz, so wird das Wasser unter Farbvertiefung abgegeben; es bleibt ein gelbes, ohne vorheriges Sintern schmelzendes Pulver zurück.

9,8 mg Subst.: 24,1 mg CO_2, 3,9 mg H_2O.

$C_9H_7O_2N$ Ber. C 67,08 H 4,35 Gef. C 67,07 H 4,45.

6,7-Dioxy-chinolin löst sich schon bei Raumtemperatur leicht in Wasser, Natriumcarbonatlösung, Methanol, Alkohol, Pyridin, mäßig leicht in Butyl- und Amylalkohol, fast gar nicht in Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol. Umkrystallisiert wird es am besten aus sehr wenig Methanol. Mit Eisen-III-chlorid gibt es eine tiefgrüne Färbung.

Pikrat und *Dibenzoyl-derivat* (durch Benzoylieren in Pyridin gewonnen, aus Alkohol farblose, glitzernde Täfelchen vom Schmelzp. 136°) stimmten mit den unter a) beschriebenen Präparaten völlig überein.

c) 6,7-Dioxy-chinaldin aus 6,7-Dimethoxy-chinaldin.

Um unsere früheren Angaben zu überprüfen[1]), haben wir auch 6,7-Dimethoxy-chinaldin mit Pyridiniumchlorid entmethyliert und die Dioxy-verbindung über ihr Bleisalz gereinigt. Sie krystallisierte danach aus wenig Methanol mit 2 Mol Wasser in gelblichen Nädelchen, die sich von 240° an verfärbten, um 265° sinterten und bei etwa 285° völlig geschmolzen waren.

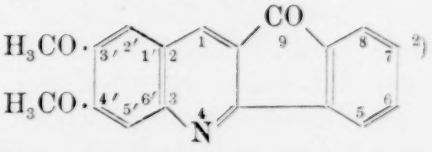
14,0 mg Subst. (Exsiccator-trocken): 0,81 ccm N (23°, 749 mm).

$C_{10}H_{13}O_4N$ Ber. N 6,64 Gef. N 6,58.

B. Ringschlüsse bei 6,7-Dimethoxy- und 6,7-Methylendioxy-phenyl-chinolin-carbonsäuren.

2,3(1′,6′)-(3′,4′-Dimethoxy-benzo)-9-oxo-4-aza-fluoren,

XVII



3,1 g 2-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinolin-3-carbonsäure (aus 6-Amino-veratral-toluidin und Benzoyl-essigester) wurden mit 15 ccm Thionylchlorid in das Chlorid verwandelt, das in derben, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 225° zurück-

[1]) Borsche u. Barthenheier, A. **548**, 60 (1941).

[2]) Genau genommen unterscheiden sich diese Ketone in der Valenzverteilung von den echten Oxo-Fluorenen in derselben Weise wie das 2,3-Benzo-„fluorenon" selbst.

blieb. Es wurde in 90 ccm Nitrobenzol gelöst, bei Raumtemperatur mit 3 g Aluminiumchlorid versetzt und unter öfterem Umschütteln bis zum nächsten Tage verwahrt, dann wie üblich weiter verarbeitet. Das Keton krystallisierte aus Pyridin in leuchtend gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 290—290,5°. Ausbeute 2,7 g.

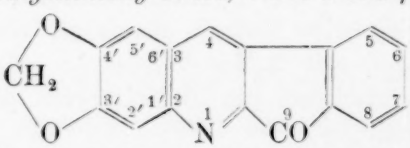
23,5 mg Subst.: 55,7 mg CO_2, 8,4 mg H_2O. — 16,6 mg Subst.: 0,72 ccm N (24° 756 mm).

$C_{18}H_{13}O_3N$	Ber.	C 74,22	H 4,46	N 4,81
	Gef.	„ 74,10	„ 4,58	„ 4,96.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon. Wenn man die Lösung des Ketons in warmem Eisessig mit der erforderlichen Menge methanolischer Dinitrophenyl-hydrazin-lösung vermischt, fallen rotbraune Flocken des Chlorhydrats aus. Beim Umkrystallisieren aus Chloroform + Methanol unter Zusatz von etwas Natriumacetat entsteht daraus das freie Hydrazon, das sich in hellroten Kryställchen vom Schmelzp. 315—316° absetzt.

$C_{24}H_{17}O_6N_5$ Ber. N 14,86 Gef. N 14,82.

2,3(1′,6′)-(3′,4′-Methylendioxy-benzo)-9-oxo-1-aza-fluoren,

XVIII 

Das Chlorid aus 3,0 g 3-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinaldinsäure (aus 6-Amino-piperonyliden-toluidin und Phenyl-brenztraubensäure, vgl. oben) und 6 ccm Thionylchlorid, eine farblose Krystallmasse, wurde mit 15 ccm Nitrobenzol übergossen und bei Raumtemperatur mit 3 g Aluminiumchlorid-pulver versetzt, mit dem es unter Erwärmung und Farbvertiefung nach dunkelrot reagierte. Nachher wurde noch $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 60° erwärmt, mit Eis-Salzäure zerlegt und nach dem Abblasen des Nitrobenzols heiß filtriert. Aus dem Filtrat fiel das Aza-fluorenon beim Erkalten als brauner stark verschmierter Niederschlag (1,3 g) aus. Es wurde zunächst aus Aceton umkrystallisiert (Extraktion aus der Hülse), dann aus Eisessig, aus dem es in goldgelben Nadeln vom Schmelzp. 276—277° herauskam.

24,8 mg Subst.: 67,5 mg CO_2, 7,9 mg H_2O. — 23,2 mg Subst.: 1,08 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{17}H_9O_3N$	Ber.	C 74,18	H 3,23	N 5,09
	Gef.	„ 74,23	„ 3,56	„ 5,33.

Oxim: 0,28 g des Ketons (0,001 Mol) wurden in 5 ccm Pyridin mit 0,14 g Hydroxylammoniumchlorid 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, danach durch Einrühren in 50 ccm 2 n-Essigsäure gefällt. Mikroskopische gelbe Nädelchen vom Schmelzp. 236—237° (aus Alkohol).

$C_{17}H_{10}O_3N_2$ Ber. N 9,65 Gef. N 9,67.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Rotbraune Nadeln, die sich bei 332° unter Schwarzfärbung zersetzen (aus Pyridin).

$C_{23}H_{13}O_6N_5$ Ber. N 15,39 Gef. N 15,59.

2,3(1',6')-(3',4'-Methylendioxy-benzo)-9-oxo-4-aza-fluoren (analog XVII).

Auch das Chlorid der 2-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinolin-3-carbonsäure (aus 6-Amino-piperonyliden-toluidin und Benzoyl-essigester, vgl. oben!) ist farblos und krystallisiert gut. Bei der Cyclisierung lieferten 3 g davon in 45 ccm Nitrobenzol 2,7 g Azafluorenon in braunen Kryställchen, die sich beim Umlösen aus schwach verdünnter Essigsäure in gelbe Nadeln vom Schmelzp. 245—246° verwandelten.

17,7 mg Subst.: 48,0 mg CO_2, 5,5 mg H_2O. — 24,8 mg Subst.: 1,10 ccm N (23°, 757 mm).

$C_{17}H_9O_3N$ Ber. C 74,18 H 3,23 N 5,09
Gef. „ 73,96 „ 3,48 „ 5,09.

Oxim: Gelbe, bei 330° schmelzende Kryställchen (aus Pyridin).

$C_{17}H_{10}O_3N_2$ Ber. N 9,65 Gef. N 9,90.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon. Orangerote Nadeln, die sich oberhalb 320° schwärzen, ohne sich aber bis 360° zu verflüssigen.

$C_{23}H_{18}O_6N_5$ Ber. N 15,39 Gef. N 15,27.

C. Versuche mit den Chinolin-2-aldoximen.

a) *Mit Chinolin-2-aldoxim* (IX).

2-Cyan-chinolin (*Chinoldinsäure-nitril*). Das Oxim (1,73 g) wurde einen halben Tag mit 8 ccm Acetanhydrid gekocht, danach letzteres i. V. abdestilliert. Der dunkelbraune Rückstand krystallisierte aus Alkohol nach längerem Kochen mit Tierkohle in langen, wasserhellen Spießen vom Schmelzp. 93°, wie im Schrifttum angegeben. Ausbeute 0,8 g. Er gab weder ein Pikrat noch (im Bombenrohr bei 100°) ein Jodmethylat.

Chinolin-2-aldehyd-phenylhydrazon. Wenn man 1,73 g des Oxims in 10 ccm Alkohol mit 1,1 g Phenylhydrazin und 1 ccm konz. Salzsäure auf dem Wasserbade kocht, beginnt nach wenigen Minuten das *Chlorhydrat des Phenylhydrazons* in braunen Kryställchen auszufallen. Aus Eisessig erhält man es in lebhaft glänzenden dunkelroten Täfelchen vom Schmelzp. 277—278°.

$C_{16}H_{13}N_3 \cdot HCl$ Ber. N 14,84 Gef. N 15,08.

Wenn man sie in Alkohol aufschwemmt und mit Natriumacetat erwärmt, lösen sie sich unter Farben-

umschlag. Aus der Lösung scheidet sich beim Erkalten *Chinolin-2-aldehyd-phenylhydrazon* in mattgelben Nadeln ab. Sie schmelzen bei 203—204° übereinstimmend mit den Literaturangaben und mit einem Vergleichspräparat aus 2-Amino-benzaldehyd und Brenztraubenaldehyd-1-phenylhydrazon, das wir Herrn Dr. W. Doeller verdankten.

$C_{16}H_{13}N_3$ Ber. N 17,00 Gef. N 17,07.

Unsere Versuche, aus dem Oxim durch Spaltung mit Formaldehyd, Phtalsäure-anhydrid oder verdünnter Schwefelsäure Chinolin-2-aldehyd zu gewinnen, hatten keinen Erfolg. Aus der Lösung des Oxims in 2 n-Schwefelsäure krystallisierte nach 2-stündigem Kochen sein *Sulfat* in farblosen, bei 203—204° schmelzenden Platten, aus deren Lösung Natriumcarbonat unverändertes Oxim fällte.

Auf gleichen Wegen haben wir erhalten

b) *aus 6,7-Dimethoxy-chinolin-2-aldoxim*:

2-Cyan-6,7-dimethoxy-chinolin, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 232—233° (aus Alkohol).

16,6 mg Subst.: 1,87 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{12}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 13,09 Gef. N 13,09.

6,7-Dimethoxy-chinolin-2-aldehyd-phenylhydrazon-chlorhydrat in ziegelroten Stäbchen vom Schmelzp. 257—258°, daraus das *Hydrazon* selbst in feinen gelben Nadeln vom Schmelzp. 170° (aus Methanol).

13,3 mg Subst.: 1,67 ccm N (24°, 748 mm).

$C_{18}H_{17}O_2N_3$ Ber. N 13,93 Gef. N 14,20.

c) *aus 6,7-Methylendioxy-chinolin-2-aldoxim*:

2-Cyan-6,7-methylendioxy-chinolin, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 253—254°.

14,4 mg Subst.: 1,74 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{11}H_6O_2N_2$ Ber. N 14,14 Gef. N 13,97.

6,7-Methylendioxy-chinolin-2-aldehyd-phenylhydrazon-chlorhydrat in blutroten Spießen vom Schmelzp. 299—300°, daraus das *freie Phenylhydrazon* in braunen Prismen vom Schmelzp. 245—246°.

9,2 mg Subst.: 1,18 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{17}H_{13}O_2N_3$ Ber. N 14,42 Gef. N 14,56.

(Abgeschlossen am 5. Juni 1943.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Senator e. h. H. Degener), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

DR. EMIL MÜLLER

Chemiker und Patentanwalt, Berlin

CHEMIE UND PATENTRECHT

2., neubearbeitete Auflage. 1938. 154 Seiten. Preis RM. 8.– (Inland postfrei).

Die Arbeit bespricht in allgemeinverständlicher Weise die besondere Stellung der chemischen Erfindung im deutschen Patentrecht. Die gesamte Literatur und die Praxis des Patentamts und der Gerichte sind herangezogen worden, zum Teil unter wörtlicher Anführung der Entscheidungen.

Inhaltsübersicht:

Genealogie der Erfindung / Chemische Stoffe / Das bestimmte Verfahren / Herstellung und Anwendung / Zwischenprodukte / Untersuchungsverfahren / Neue Stoffe / Nahrungs-, Genuß- und Arzneimittel / Arzneimittel / Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln / Verfahren zum Heilen und Behandeln des menschlichen und tierischen Körpers / Landwirtschaftliche Verfahren.

VERLAG CHEMIE / BERLIN W35

In einem kleinen Auflagenrest ist noch lieferbar:

RICHARD ANSCHÜTZ: **AUGUST KEKULÉ**

In zwei Bänden. 1708 Seiten. Lex. 8°. (1929). Brosch. RM. 16.–
Die beiden Bände werden nur zusammen abgegeben.

Band I: Leben und Wirken. 732 Seiten mit Titelbild, 119 Abb. im Text und auf 20 Tafeln und 1 Faksimile.

Band II: Abhandlungen, Berichte, Kritiken, Artikel, Reden. 976 Seiten mit 5 Abb. im Text und 3 Tafeln.

„. . . Das Buch wächst aus dem engen Rahmen einer Lebensbeschreibung heraus. Es wird zu einem klaren Spiegel jener Epoche, die erst 70 Jahre zurückliegt und uns heute dank der geistigen Großtaten eines Kekulé schon so unendlich fern dünkt. Alle, die mit dem Leben und Wirken des Meisters irgendwie in Verbindung stehen, zeigt uns Anschütz im Bilde . . . Muß man ein solches Buch, mit so viel Liebe abgefaßt, mit so viel Verständnis zusammengestellt, besonders empfehlen? Ich meine der Name dessen, von dem es spricht, und dessen, der es geschrieben, empfehlen es selbst am besten. Wünschen aber darf man, daß es als glanzvolles Zeugnis deutschen Forschergeistes weiteste Verbreitung finden möge."

Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie

VERLAG CHEMIE, BERLIN W35